

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda e progressão para Choque Séptico: abordagem translacional

Carolina Marques da Costa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda e progressão para Choque Séptico: abordagem translacional

Carolina Marques da Costa

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Prof. Doutor João Rocha

2019

Resumo

A lesão pulmonar com consequente comprometimento das trocas gasosas está na base da origem da SDRA. Esta é uma síndrome caracterizada pelo edema pulmonar, bem como pela inflamação, a qual frequentemente dá lugar a um estado de disfunção multiorgânica. Várias são as doenças e condições que podem precipitar a SDRA, como pneumonia, sépsis ou trauma. A gestão da SDRA foca-se, atualmente, em terapias de suporte tais como a ventilação mecânica, a fluidoterapia e o posicionamento em decúbito ventral.

Ainda que se verifiquem progressos quanto ao conhecimento da fisiopatologia da Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), bem como uma aposta notável na investigação de novas abordagens terapêuticas, esta síndrome ainda é, nos dias de hoje, motivo de internamentos prolongados e elevadas taxas de mortalidade. Adicionalmente, é uma síndrome comum em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), pelo que a sua importância é incontornável. Da mesma maneira, também a sépsis e o choque séptico, que frequentemente coexistem em casos de SDRA, representam problemáticas com grande peso em contexto das UCI. Tanto a elevada incidência de casos de sépsis a nível nacional e internacional, como a elevada mortalidade associada a casos mais graves da doença, como o choque séptico, tornam a sépsis uma grave preocupação para a saúde pública.

Até agora, os ensaios clínicos e estudos farmacológicos realizados falharam em evidenciar benefícios de vários fármacos. As novas abordagens terapêuticas assumem-se como promissoras de que, num futuro próximo, o tratamento da SDRA seja mais direcionado e eficaz. Estas englobam terapias combinadas, terapia celular e terapias farmacológicas utilizadas em contexto das UCI. Adicionalmente, um crescente interesse em terapias para prevenção da SDRA tem-se vindo a verificar, com o intuito de mitigar a necessidade de recorrer à ventilação mecânica.

Neste contexto, na presente monografia são abordadas a SDRA e a sépsis no que concerne às suas definições, mecanismos fisiopatológicos e terapias atualmente disponíveis. É, também, descrita a evolução de casos de SDRA para a condição de choque séptico. Por último, numa abordagem translacional, são referidos os ensaios clínicos que englobam terapias tanto farmacológicas como celulares que estão, atualmente, a decorrer.

Palavras-chave: Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda; Inflamação; Sépsis; Choque séptico

Abstract

Lung injury with consequent impairment of gas exchange is the basis of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). This is a syndrome characterized by pulmonary edema as well as inflammation, which often gives rise to a state of multiorgan dysfunction. Several clinical conditions and disorders can precipitate ARDS, such as pneumonia, sepsis or trauma. The management of ARDS currently focuses on supportive care techniques including mechanical ventilation, fluid therapy and prone positioning.

Although progress has been made in understanding the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), and new therapeutic approaches have been undergoing intense study, this syndrome is still a reason for prolonged hospitalizations and high mortality rates. Additionally, it is a common syndrome in intensive care units (ICU), so its importance is unquestionable. Similarly, sepsis and septic shock, which often coexist in cases of ARDS, represent problems with great weight in the context of ICU. Both the high incidence of sepsis at national and international levels, as well as the high mortality rates associated with more severe cases of sepsis, such as septic shock, make sepsis a serious public health concern.

So far, clinical trials of pharmacological approaches have failed to show benefits. These new promising therapeutic approaches are a hope for the establishment of a targeted treatment for ARDS in the near future, including combined therapies, cell therapy and pharmacological therapies used in the context of ICU. In addition, a growing interest in the prevention of ARDS has been emerging to mitigate the need for mechanical ventilation.

In this context, the present monograph addresses ARDS and sepsis with regard to their definitions, pathophysiological mechanisms and currently available therapies. The evolution of ARDS cases to a septic shock condition is also described. Finally, in a translational approach, clinical trials that include both pharmacological and cellular therapies which are currently underway.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome; Inflammation; Sepsis; Septic shock

Índice

1. Introdução	6
2. Objetivos	7
3. Materiais e Métodos	8
4. Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda	9
4.1 Definição e Diagnóstico	9
4.2 Patogénese	11
4.3 Gestão e tratamento da SDRA	15
4.3.1 Tratamento de suporte	15
4.3.2 Terapias farmacológicas	23
5. Sépsis e Choque séptico	27
5.1 Definição e Diagnóstico	27
5.2 Patogénese	29
5.3 Gestão e tratamento da sépsis	32
5.3.1 Tratamento segundo as guidelines da SSC (2016).....	33
6. SDRA e progressão para choque séptico	39
7. Abordagem translacional	40
7.1 Terapias farmacológicas emergentes.....	40
7.2 Terapia celular.....	43
7.3 Terapia genética	45
8. Conclusão.....	46

1. Introdução

Diversos fatores podem ser origem de lesão nos pulmões, como é o exemplo de toxinas inaladas ou mesmo circulantes, condições pré-existentes como pneumonia, sépsis ou pancreatite e, ainda, trauma. Como em qualquer lesão, são desencadeados processos inflamatórios com o intuito de eliminar o microrganismo que está na causa da lesão, promovendo a resolução da mesma. Contudo, são muitas as vezes em que a inflamação se torna de tal maneira descontrolada que resulta numa perda da capacidade de efetuar as trocas gasosas e, portanto, da correta oxigenação do sangue. Este estado de hipoxemia é característico de situações de lesão aguda do pulmão, e é quando se assumem formas mais graves de hipoxemia que o doente evolui para a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). (1). Sendo que, na base da patologia, está a inflamação do pulmão, esta poderá, ainda, evoluir para uma inflamação alastrada a outros locais do organismo, podendo originar sépsis, uma infecção generalizada sem resposta adequada por parte do organismo. Nos casos mais graves e associados a maior mortalidade, o resultado será um estado de choque e lesões diversas, com diminuição da pressão arterial e falência multiorgânica (nomeadamente do coração, rins e cérebro).(2).

Apesar da complexidade da SDRA, décadas de investigação desde a sua descrição permitiram um conhecimento mais aprofundado da sua epidemiologia, fisiologia e patogénese. No entanto, a necessidade emergente de novas terapias para a SDRA persiste, sendo crucial que se desenvolva mais investigação e se realizem mais ensaios clínicos, em subgrupos específicos da SDRA.

2. Objetivos

A complexidade da SDRA, bem como a inexistência de tratamentos direcionados para a sua fisiopatologia são motivo de preocupação entre investigadores e profissionais de saúde. Para além disso, a frequente progressão da SDRA para situações de falência multiorgânica agrava os níveis de mortalidade associados a esta síndrome. Assim, a presente monografia tem como objetivo geral fazer uma revisão de conhecimentos relativos à fisiopatologia SDRA, bem como abordar os ensaios clínicos que decorrem atualmente no sentido de identificar novos fármacos destinados à prevenção ou tratamento da síndrome. Como objetivos específicos refiro: a apresentação da evolução das definições de SDRA e de sépsis; a descrição da patogénese de cada condição; a abordagem dos procedimentos para gestão e tratamento da SDRA e da sépsis que são, atualmente, utilizados nas UCI; a clarificação da progressão da SDRA para choque séptico; e a apresentação e descrição do estado da arte no que toca aos ensaios clínicos a decorrer para prevenção e tratamento da SDRA.

3. Materiais e Métodos

Para a realização da presente monografia, e de forma a recolher informações fidedignas foram utilizados livros e bases de dados como o *PubMed*, o *Google Scholar* e o *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. Para além disso, para reunir informação acerca dos ensaios clínicos abordados, foi consultada a maior base de dados *online* relativa a ensaios clínicos, o *ClinicalTrials.gov*, bem como o *Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)*. Foram, também, consultados *websites* de renome, particularmente o *ARDS Network*. As fontes bibliográficas utilizadas para a pesquisa foram selecionadas de acordo com o seu prestígio, ano da publicação e relevância de conteúdo.

Primeiramente foi concretizada uma pesquisa abrangente com o intuito de estudar tanto a SDRA como a sépsis, possibilitando a análise dos aspetos a abordar ao longo da monografia. A *posteriori*, a pesquisa foi direcionada para aspetos como a definição da condição, o seu mecanismo fisiopatológico e tratamento, bem como para os ensaios clínicos a decorrer na atualidade. Alguns dos conceitos frequentemente utilizados para pesquisa foram '*Acute Respiratory Distress Syndrome/ARDS*', '*Sepsis*', '*Septic Shock*', '*Clinical Trials*'.

4. Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

Caracterizada por uma lesão pulmonar já avançada, a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda, SDRA, é uma condição que coloca em risco a vida do doente, cuja probabilidade de sobrevivência é determinada conforme a gravidade da lesão do pulmão. Assim, graus mais elevados desta lesão aos primeiros sintomas da patologia relacionam-se com maior mortalidade (3,4). Deve a sua designação de síndrome à amplitude de fenótipos e heterogeneidade que lhe são características, apresentando variados processos patológicos nos diferentes doentes, dependendo de fatores, não só clínicos, como também genéticos e ambientais (5,6). É comumente iniciada por outros eventos indutores conhecidos, apresentando-se como o culminar de condições clínicas sérias pré-existentes, pelo que o diagnóstico vai basear-se numa imensidão de apresentações clínicas (1,6). Assim, a probabilidade de desenvolver SDRA depende, em grande parte, da existência de condições anteriores, sendo, portanto, transversal a todas as idades. Outros fatores de risco também entram em jogo, como alcoolismo ou mesmo a predisposição genética (7).

Apesar da sua complexidade, trata-se de uma síndrome que conta já com décadas de investigação que representam um grande progresso na compreensão da epidemiologia, fisiopatologia e patogénese da SDRA. No entanto, apesar dos anos de estudo, a expectativa de que os ensaios clínicos viriam trazer ao de cima novas abordagens para a SDRA, bem como o objetivo de um tratamento dirigido para a fisiopatologia da síndrome, continuam a ser, ainda, uma utopia (7). Atualmente, a gestão da SDRA foca-se na garantia de uma oxigenação suficiente dos tecidos através de diferentes estratégias de ventilação, no tratamento da condição subjacente à doença e, ainda, na otimização da qualidade dos cuidados de suporte do doente em Unidades de Cuidados Intensivos (2,4). Apesar dos recentes avanços, e da mortalidade associada à SDRA ter vindo a diminuir, esta continua a ser de aproximadamente 40%, um valor ainda muito aquém do desejável (8). De notar que as mortes associadas a esta doença raramente são devidas à deficiência respiratória em si, podendo dever-se tanto à causa subjacente à SDRA durante o seu período inicial, como à sépsis ou pneumonia no período final (2). Os doentes que sobrevivem a esta patologia, apesar da possibilidade de recuperação da função pulmonar passado um período de vários meses (9), vivem com grandes probabilidades de desenvolver comorbidades neuropsiquiátricas e neuromusculares, tais como anomalias psicológicas, problemas cognitivos, alterações músculo-esqueléticas permanentes, *stress* pós-traumático, entre outras, que poderão, em certos casos, ser permanentes (10).

4.1 Definição e Diagnóstico

Desde a sua primeira descrição, a SDRA já conheceu diferentes definições ao longo do tempo (Tabela 1). A sua primeira definição foi da autoria de *Ashbaugh et al.*, em 1967, no seu clássico artigo publicado em *The Lancet* (11). Em 1994 data-se a definição proveniente da *American-European Consensus Conference* (AECC), que foi, na altura aceite, a nível global e utilizada por clínicos e investigadores. Esta tinha em conta o conceito abrangente de lesão aguda do pulmão (ALI), definido segundo critérios semelhantes à SDRA, mas associado a uma hipoxemia menos grave, com uma razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg (12). Foi destronada pela definição de Berlin (2012), aquela que é atualmente adotada e consensual, da qual constam três

categorias que classificam a gravidade da lesão pulmonar e distinguem os subgrupos da SDRA, com base na razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Tabela 2) (13). Assim, hoje em dia, a SDRA rege-se por uma definição mais exata, que veio colmatar limitações das definições anteriores, explicitando muitos conceitos, com exemplos e critérios de diferenciação (13). Foi especificada a definição de início agudo da hipoxemia; o termo amplo de lesão aguda do pulmão foi substituído, dando lugar aos três subgrupos de SDRA; delineou-se, através de critérios, a exclusão da origem cardiogénica como origem primária da falência respiratória; definiu-se um valor mínimo de PEEP, já que este fator influencia diretamente a razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; incluíram-se fatores de risco tais como pneumonia, sépsis, trauma ou pancreatite. Apesar de mais explícita, existem, ainda, fatores que são fonte de alguma subjetividade e diminuem a fiabilidade no diagnóstico, como é o caso da interpretação das radiografias torácicas e o estabelecimento da causa de edema pulmonar. Estas serão possíveis alterações a ter em conta em futuras revisões da definição da SDRA (4,13).

Tabela 1. Evolução das definições da SDRA.

	<i>Ashbaugh et al., 1967</i>	<i>AECC, 1994</i>	Berlin Definition, 2012
Início da hipoxemia	Início agudo de hipoxemia refratária à oxigenação	Início agudo	Início agudo, i.e., em 7 dias ou menos, após um sintoma conhecido ou agravamento da função respiratória
Infiltrados pulmonares	Infiltrados bilaterais difusos na imagiologia do tórax	Infiltrados bilaterais observados na radiografia frontal do tórax	Infiltrados pulmonares bilaterais na radiografia ou tomografia computadorizada (TC), associados a edema pulmonar – esclarecimento dos critérios e exemplos
Origem edema pulmonar	Edema pulmonar de origem não-cardiogénica		Falha respiratória não explicada completamente por falência cardíaca ou sobrecarga de volume
Pressão arterial pulmonar		Pressão arterial pulmonar ≤ 18 mm Hg ou ausência de evidência clínica de hipertensão auricular esquerda	(Pressão arterial pulmonar alta e SDRA podem coexistir)
Grau de hipoxemia		$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg, independentemente do nível de PEEP.	Deficiência respiratória definida por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg, associada a um nível mínimo de PEEP de 5 cm H_2O .
Fator(es) de risco			Incluídos. Quando nenhum é identificado, necessidade de excluir edema hidrostático

Tabela 2. Subgrupos da SDRA.

Subgrupos SDRA	Razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
Ligeira	200-300
Moderada	100-200
Grave	<100

Para a realização de estudos epidemiológicos e a seleção de doentes para ensaios clínicos relativos a uma patologia é crucial que haja uma definição fiável e válida da mesma. A falta de biomarcadores específicos da SDRA, manifestações clínicas inequívocas e métodos uniformes de diagnóstico, tornam o diagnóstico da SDRA um desafio (6). Assim como muitos casos de SDRA ficam por reconhecer e são sub-tratados, também existem exceções, doenças raras que não se enquadram na lesão aguda do pulmão, mas que poderão, ao invés, ser tratadas como tal (14). O reconhecimento da SDRA pelos profissionais de saúde é influenciado por inúmeros fatores organizacionais: o maior número de enfermeiros ou médicos por doente, um baixo valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, *i.e.*, maior gravidade patológica, a presença de fatores de risco como pneumonia ou pancreatite ou o facto de se tratar de doentes jovens, são exemplos de variáveis associadas a uma maior probabilidade de reconhecimento da SDRA (8). Assim, a incidência da SDRA é muito variável, tendo em conta o país e o seu sistema de saúde, compreendendo o funcionamento de cada Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e os critérios para alocação às camas de cada UCI. De acordo com o estudo LUNG SAFE, os dados confirmados indicam uma prevalência e incidência da SDRA superior nos Estados Unidos da América, seguidos da Europa e, por fim, Ásia (8).

4.2 Patogénese

Certos conceitos fisiopatológicos como a inflamação exacerbada e descontrolada, a perda da permeabilidade da membrana alveolar-capilar, a acumulação de leucócitos e plaquetas no espaço alveolar, e a ativação desequilibrada da cascata de coagulação constituem os padrões centrais da lesão aguda do pulmão e da SDRA (3). O edema pulmonar e aumento de peso dos pulmões, desenlace dos anteriores fatores, vão impedir as trocas gasosas no doente com SDRA, levando à perda das zonas de tecido pulmonar ventilado e à hipoxemia (4).

Num indivíduo saudável, para que os pulmões desempenhem a sua função, é imperativo que estes encontrem um ambiente seco, e que estejam próximos da rede de capilares pulmonares, para que facilmente sejam perfundidos. É ainda necessário que o endotélio capilar esteja capaz de manter o equilíbrio entre os fluidos dos dois lados da membrana, através da sua permeabilidade e seletividade (2). Tal permitirá que as taxas de difusão de oxigénio e dióxido de carbono na membrana capilar-alveolar sejam rápidas o suficiente e o fluxo de sangue lento o suficiente para que as trocas gasosas sejam efetuadas adequadamente.

O que acontece num doente com SDRA, independentemente da causa, é uma lesão tanto no endotélio capilar como no epitélio alveolar, pelo que todo o equilíbrio anteriormente descrito vai ser perdido. Começa por ocorrer uma lesão aguda e difusa do pulmão, consequência da resposta do sistema imunitário a um estímulo. Este estímulo pode consistir numa lesão diretamente no epitélio alveolar, por inalação de toxinas ou infeção pulmonar (pneumonia e aspiração gástrica); ou numa lesão no endotélio capilar por toxinas circulantes, como em casos

de sépsis, pancreatite ou trauma (15). Fazer a avaliação da origem da lesão pulmonar pode ser uma mais-valia na compreensão da patogénese da doença e, ainda, na seleção de doentes para ensaios clínicos de novas terapêuticas direcionadas (16).

Segue-se uma multiplicidade de eventos despoletados pela lesão aguda, e que inclui a perda de permeabilidade membranar e consequente edema, a ativação do sistema imunitário e da cascata de citocinas pro-inflamatórias, e a libertação de mediadores tóxicos (7). Tudo isto culmina no agravamento da lesão alveolar e capilar. Estes mecanismos, se controlados ao invés de exacerbados, como acontece na SDRA, são um requisito para a eliminação do microrganismo e restabelecimento da homeostase (3,17).

Aquando da fase aguda da SDRA, as lesões epitelial e endotelial são o fundamento da perda da permeabilidade membranar e edema pulmonar. Além disso, podem ser ainda a porta de entrada de bactérias na circulação sistémica, ocasionando sépsis e choque séptico.

Apesar de o endotélio vascular ser menos permeável que o epitélio alveolar, a lesão epitelial é um fator crucial na perda da permeabilidade da membrana alveolar-capilar (18). O epitélio alveolar é constituído por células alveolares tipo I, que correspondem à grande maioria da superfície membranar, e células tipo II, presentes em menor quantidade. As primeiras são mais suscetíveis à lesão e formam uma camada contínua, onde se intercalam as células tipo II, sendo estas mais resistentes, responsáveis pela produção do surfactante pulmonar e transporte iónico, e capazes de proliferação e diferenciação em células tipo I após lesão (19). Aquando da fase aguda da SDRA, o epitélio alveolar torna-se desnudado, havendo substituição da camada de células I, as quais sofreram necrose e apoptose, por membranas hialinas ricas em proteína, e a perda de função das células II. Consequentemente, dá-se a inativação e perda de produção do surfactante, havendo um aumento da tensão superficial e dando-se o colapso alveolar, e o agravamento do edema. Este é constituído por um fluido rico em proteínas, particularmente fibrina, fibrinogénio, e seus produtos (2,19).

Concomitantemente, a lesão endotelial encarrega-se da permissão da passagem das células sanguíneas para o interstício e tecidos alveolares, através da formação de intervalos na membrana. Mas como se formam estas aberturas no endotélio? A multiplicidade de eventos e mediadores que contribuem para a alteração da permeabilidade membranar inclui a destabilização das junções de aderência endoteliais, mais especificamente, das ligações célula-célula realizadas pelas caderinas de endotélio vascular (VE-caderinas). Estas são proteínas altamente responsáveis pela manutenção da integridade do endotélio capilar e determinantes da força de adesão intercelular. Atuam via mecanismo cálcio-dependente e são reguladas por ligações citoplasmáticas com as cateninas celulares e actina do citoesqueleto das células endoteliais adjacentes (20,21). Uma série de mecanismos complexos como a fosforilação e desfosforilação destas ligações e sinais intracelulares regulam a função das VE-caderinas (22). Processos inflamatórios agudos e, provavelmente, também os crónicos vão perturbar as ligações VE-caderinas, abrindo a porta para a transmigração das células inflamatórias para os tecidos (21). A destabilização e rutura podem ser mediadas por anticorpos contra as VE-caderinas, por citocinas como TNF- α e VEGF, pela trombina, por microrganismos e suas toxinas (como a endotoxina bacteriana LPS), e, ainda, por sinais intracelulares de leucócitos (23).

Em resposta a estas lesões epiteliais e endoteliais ocorre a ativação do sistema imunitário, com o intuito de eliminar o(s) microrganismo(s) indutores da lesão, e controlar ou mitigar a inflamação que desta advém. Inicia-se mediante a ativação dos receptores do tipo toll (TLR). Tal ação é desencadeada por substâncias exógenas derivadas de microrganismos (PAMPs) ou moléculas endógenas associadas à lesão celular (DAMPs), ambas designadas habitualmente de ‘sinais 0’ (24). Estas moléculas ligam-se aos TLR presentes no epitélio pulmonar e macrófagos do espaço alveolar, evocando uma resposta pró-inflamatória e potenciando a lesão aguda do pulmão (24). A resposta inflamatória que daqui advém é liderada por macrófagos alveolares e neutrófilos, sendo estes os componentes dominantes do fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) em quadros de lesão aguda do pulmão/SDRA, caso em que correspondem a mais de 90% do total de células (25).

Constituindo a primeira linha de defesa contra microrganismos e partículas alveolares, os macrófagos alveolares vão agir com o propósito de capturar os agentes indutores da inflamação e regular todo o este processo inflamatório, de forma a manter a homeostase. Quando ativados na SDRA, diferenciam-se em dois fenótipos, de modo a serem veículo ou de resposta pró-inflamatória (M1), uma resposta amplamente reconhecida, ou anti-inflamatória (M2), mais recentemente aceite pelo seu papel na resolução e recuperação da SDRA (25,26). Os macrófagos M1 conduzem à secreção de citocinas (como a IL-1 β , IL-12, e TNF- α) e da isoforma indutível da óxido nítrico sintase (iNOS), suscitam o recrutamento e libertação de neutrófilos, monócitos, e também de mediadores tóxicos como radicais livres de oxigénio, óxido nítrico e metaloproteinases da matriz. As citocinas libertadas estimulam células epiteliais adjacentes e outros macrófagos a produzir maior número destes mediadores químicos, no sentido de eliminar os microrganismos, mediante a indução de inflamação de carácter protetor e defensivo (27). Por outro lado, os macrófagos M2 e seus mecanismos imunossuppressores compreendem citocinas Th2, como IL-4, 10 e 13, e visam a resolução da lesão, sendo responsáveis pela reparação dos danos epiteliais, supressão do recrutamento celular e apoptose celular (26). Este processo requer uma coordenação ativa e rigorosa dos mecanismos intervenientes, de forma a reverter a inflamação iniciada e conseguir repor a homeostase. Para além disso, a plasticidade funcional é uma capacidade dos macrófagos pulmonares, permitindo-lhes a transição entre subtipos pró- e anti-inflamatórios consoante o curso da inflamação, o que determina o seu papel na resolução da inflamação(27).

As citocinas, libertadas mediante a ação dos macrófagos, são moléculas com um papel fundamental no desenvolvimento da SDRA. Envolvidas na ativação e exacerbação da atividade do sistema imunitário, são produzidas localmente nos pulmões, como resposta a estímulos específicos. São várias as células que libertam citocinas a nível pulmonar, sendo estas células inflamatórias (como os macrófagos e os leucócitos), fibroblastos e células epiteliais pulmonares e endoteliais (28). As citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , TNF, IL-6 e IL-8, atuam com o intuito de ativar a quimiotaxia e a libertação de neutrófilos (17). Uma citocina de carácter pró-inflamatório cujos níveis séricos e no fluido de lavagem broncoalveolar estão elevados em casos de SDRA é o fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) (29). Os macrófagos do espaço alveolar expressam à sua superfície receptores CD74 que, quando ativados pelo MIF, estão associados à acumulação intra-alveolar de neutrófilos (30). O impulsionar da resposta pró-inflamatória que surge permite idealizar o MIF como possível biomarcador para a lesão aguda

do pulmão e SDRA (30). Para além disso, este fator aumenta as concentrações de IL-8 e TNF α , e consegue ainda ultrapassar o efeito imunossupressor dos glucocorticoides. Estudos evidenciam também que o MIF está aumentado em casos de cancro, artrite reumatoide e sépsis, pelo que surge como um excelente alvo para novas terapias, e que, apesar de tudo, apenas recentemente se encontra sob maior investigação (29).

A tempestade de neutrófilos que daqui decorre resulta na acumulação destas células e na formação de infiltrados no espaço alveolar, designados de *neutrophil extracellular traps* (NETs) (25). Os neutrófilos atuam no sentido de eliminar microrganismos, mediante fagocitose, libertação de péptidos antibacterianos e pela criação das NETs. As últimas são uma rede de filamentos de ADN associados a histonas e proteínas granulares de neutrófilos mortos, e surgem destinados, *a priori*, à defesa e proteção contra microrganismos, sequestrando-os e exercendo sobre eles uma atividade proteolítica (31). Contudo, quando a infeção não é controlada, a formação das NETs aumenta e torna-se descontrolada e excessiva. Então, estes aglomerados de células mortas vão intensificar a inflamação e a lesão pulmonar, agravando-as em casos de SDRA e sépsis (32).

Adicionalmente à ação do sistema imunitário na libertação de neutrófilos e outros mediadores, evidências emergentes dão conta do importante papel desempenhado pelas plaquetas e mecanismos hemostáticos tanto no desenvolvimento, como na diminuição da inflamação. Assim, para além do seu reconhecido peso na regulação da hemostase, uma vez ativadas, as plaquetas vão induzir a libertação de moduladores imunológicos, tanto anti-, como pró-inflamatórios, pelo que são determinantes tanto da integridade pulmonar como da lesão pulmonar (33). A desregulação da cascata de coagulação, ponto assente na SDRA, reforça a importância da compreensão das interações plaquetas-neutrófilos. São várias as moléculas ou famílias de moléculas libertadas pelas plaquetas, e entre elas encontra-se a P-seletina, cujas concentrações aumentam quando ocorre ativação das plaquetas. Esta molécula vai impulsionar o recrutamento e captura de neutrófilos a nível do endotélio danificado, e ainda a sua migração transendotelial (28). Um estudo em que se procedeu ao bloqueio da P-seletina e outro estudo que recorreu ao *knockout* dos genes que codificam para esta molécula demonstraram uma diminuição da inflamação induzida pelos neutrófilos (34,35). Adicionalmente, a ICAM-1, o tromboxano A2 e os heterómero CCL5-C-CXCL4 são outras moléculas aumentadas em consequência da ação das plaquetas e que promovem a libertação, adesão e migração de neutrófilos (28). De notar ainda que as plaquetas são um dos meios de ativação das NETs, mediando e facilitando a sua formação(36). Apesar de não serem a maioria, existem também os mecanismos anti-inflamatórios regulados pelas plaquetas, onde se destaca o fator de crescimento transformador β (TGF- β), um imunossupressor, e linfócitos T CD4⁺ reguladores (31). Evidências demonstram, ainda, que as plaquetas estão implicadas na ativação e regulação dos mediadores especializados de pró-resolução (SPMs), os quais, como o nome indica, têm a função de reduzir a inflamação (31).

Todo o dinamismo anteriormente descrito, apesar de dirigido ao combate à inflamação e agentes causadores, combina-se com um descontrolo e desregramento, o que faz com que potencie a inflamação e agrave o estado do doente. Contudo, para confrontar a resposta pró-inflamatória existem diferentes moléculas regulatórias endógenas, importantes na manutenção

do equilíbrio entre mecanismos que intensificam a inflamação e os que a contrariam. São estas o recetor TNF solúvel, citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e 11, e auto-anticorpos contra a IL-8 (19). Além destas, mediadores lipídicos são intervenientes chave no início da resolução da inflamação. Primeiramente, prostaglandinas e leucotrienos (provenientes dos neutrófilos, macrófagos residentes e células endoteliais) assumem-se como um reforço da inflamação. Contudo, no decorrer da patologia, as prostaglandinas PGE₂ e PGD₂ adotam um perfil anti-inflamatório e pró-recuperação ao secretarem lipoxinas com ação inibidora do recrutamento celular e das vias inflamatórias (27).

O que se segue é um estado de risco de vida, com as trocas gasosas diminuídas, aumento do espaço morto, i.e., o volume de ar que permanece nas vias respiratórias, não participando nas trocas gasosas (37), a diminuição da complacência dos pulmões, ou seja, maior dificuldade de expansão pulmonar, e a atelectasia, ou colapso alveolar. Logo, tanto a descarboxilação como a oxigenação, imprescindíveis ao ser humano, são impraticáveis, o que resulta na necessidade de recorrer à ventilação mecânica invasiva (VMI) (2). Tal como vemos acontecer nas feridas cutâneas, também na SDRA a fase inflamatória dá lugar a uma resposta fibroproliferativa, na qual as proteínas do exsudado alveolar, como o colagénio e tecido conectivo, se depositam, formando uma matriz fibrótica densa (38).

4.3 Gestão e tratamento da SDRA

A abordagem da SDRA não tem por trás um racional universal, capaz de ser aplicado a todos os casos e que seja direccionado ao cerne da sua fisiopatologia. Continua um desafio complexo para os profissionais de saúde, sendo essencial individualizar e adaptar cada tratamento, consoante o fenótipo de SDRA que o doente apresenta.

A sobreposição temporal das fases pró-inflamatórias e anti-inflamatórias da SDRA complica a decisão de, a dado momento, optar por uma terapêutica dirigida a uma fase ou outra (39).

Os alicerces do tratamento da SDRA são, hoje em dia, a ventilação mecânica e o tratamento da condição subjacente (40). Inúmeros ensaios clínicos para novas opções terapêuticas foram encabeçados, mas apenas alguns demonstraram resultados positivos – no âmbito: da ventilação com baixo volume corrente (V_t), pela *ARDS Network (ARMA)*; do posicionamento do doente em decúbito ventral, por *Guerin et al.*; e da utilização de bloqueadores neuromusculares, por *Papazian et al.* (6).

4.3.1 Tratamento de suporte

4.3.1.1 Ventilação mecânica e suas estratégias

A ventilação mecânica (VM) torna-se um pilar imprescindível no suporte do doente com SDRA, quando este apresenta um aumento do trabalho respiratório e uma hipoxemia progressiva. Assim, a VM torna-se necessária, na maioria dos doentes, como garantia de oxigenação suficiente dos tecidos e repouso dos músculos pulmonares. Esta intervenção terapêutica tem de ser devidamente gerida, pois, caso contrário, torna-se um meio de lesão pulmonar iatrogénica, capaz de fomentar uma resposta inflamatória sistémica, de tal maneira que poderá mesmo levar à falência multiorgânica e morte (4). A ventilação não invasiva pode ser uma opção em certos casos, sendo um caminho para evitar a intubação endotraqueal. No

entanto, as evidências acerca da sua viabilidade e sobre as vantagens da ventilação invasiva são escassas (14).

A VM tradicional emprega valores de pressões, volumes e concentrações de oxigénio inspirados que são, na prática, muito superiores aos utilizados na respiração de um indivíduo saudável, com função pulmonar normal. O volume corrente (*tidal volume*, V_t), *i.e.*, o volume de ar que entra nos pulmões em cada inspiração, é, num indivíduo saudável, de aproximadamente 7-8 mL/Kg. Na VM tradicional os volumes utilizados rondam os 10-15 mL/Kg, valores muito superiores aos da respiração espontânea, mas muitas vezes necessários para manter uma pressão parcial de CO_2 e pH normais. Simultaneamente, em casos de SDRA, as áreas ventiladas dos pulmões estão muito reduzidas, pelo que é relevante a utilização de pressões inspiratórias elevadas (41). A pressão de *plateau*, pressão medida num intervalo de 0.5 segundos após a inspiração (ou seja, a pressão necessária para evitar a expiração durante este intervalo de tempo) é, na VM tradicional, ≤ 50 cm H₂O (41).

Contudo, evidências constataam que a VM tradicional, com altos volumes e pressões, é motor de morbilidade e mortalidade passíveis de prevenção em doentes em estado grave (42).

Surgiu, assim, a chamada ventilação mecânica protetora, resultado do ensaio clínico ARMA, datado de 2000, que tenciona atenuar o *stress* pulmonar e sobre-distensão alveolar associados à VM tradicional, recorrendo à diminuição dos valores tanto de V_t , bem como da pressão de *plateau* utilizada. A estratégia passa por utilizar V_t de valores entre 6-8 mL/Kg de peso corporal previsto, e a pressão de *plateau* ≤ 30 cm H₂O. O resultado do ensaio clínico foi uma redução da mortalidade em 22%, assim como um valor aumentado de *ventilator free days* (VFDs), *i.e.*, dias de respiração sem assistência, nos doentes tratados com ventilação mecânica protetora. Para além disso, neste grupo de doentes, os valores de IL-6 plasmáticos foram menores, o que indica que a ventilação com baixos V_t pode, ainda, contribuir para uma menor inflamação pulmonar e menor probabilidade de desenvolver inflamação sistémica e falência orgânica (43).

A ventilação mecânica protetora continua, hoje em dia, a ser o pilar da terapêutica da SDRA. Apesar deste facto, e de ser um protocolo de ventilação amplamente reconhecido, este continua a ser subutilizado (43,44).

Lesão pulmonar associada à ventilação mecânica

Numa fase inicial da hipoxemia, as preocupações fixam-se na prevenção de complicações associadas à VM. A ventilação mecânica não é um processo que se aproxime do fisiológico e, para atingir o seu objetivo, serve-se tanto de volumes como de pressões e frequências elevadas. Se, por um lado, estes parâmetros são elevados o suficiente para que a distribuição de oxigénio seja capaz de diminuir o trabalho respiratório do doente, e cumpra a oxigenação pretendida, por outro lado, são elevadas ao ponto de se associarem à perpetuação ou início da lesão pulmonar (45).

São múltiplos os tipos de lesão causados pela ventilação mecânica: barotrauma, volutrauma, atelectrauma e biotrauma.

Primeiramente surgiu o termo barotrauma, que se refere à sobre-distensão dos pulmões secundária à utilização de pressões inspiratórias elevadas na VM, com rutura da membrana alveolar e entrada de ar para o espaço pleural (44,46). Este foi o centro das atenções durante anos no que se refere à fisiopatologia da lesão causada pela VM, até que os holofotes se viraram para a sobre-distensão alveolar associada, ao invés, a elevados V_t (*high tidal volumes*). A este tipo de lesão deu-se o nome de volutrauma. É de referir, contudo, que o ponto-chave associado à lesão pulmonar induzida pela VM não está nos elevados níveis de pressão inspiratória utilizados por si só, mas sim na distensão alveolar causada pela pressão transpulmonar que é desencadeada, i.e., a diferença entre as pressões dentro e fora do pulmão (47). Podemos particularizar esta conclusão com base na analogia da autoria de *Arthur Slutsky*: um trompetista gera grandes pressões nas vias aéreas, da ordem dos 150 cmH₂O, para que possa produzir uma melodia, e fá-lo bastantes vezes por dia. Contudo, estes músicos não evidenciam lesão pulmonar, nem barotrauma. Assim, é, efetivamente, a distensão alveolar a promotora da lesão pulmonar induzida pela VM (47).

A lesão designada por atelectrauma é alusiva ao colapso alveolar e reabertura repetitivas dos alvéolos, aquando da VM e independentemente da PEEP utilizada (44). Gera-se uma condição de *stress* na interface entre os alvéolos colapsados e os alvéolos ainda ventilados, culminando com lesão mecânica. Os alvéolos vão perdendo gradualmente o seu volume, dando lugar à atelectasia, condição assinalável na SDRA (42,45). De forma a reverter ou evitar o atelectrauma, é recomendada a utilização de VM de baixo V_t e, ainda, de valores de PEEP acima da pressão coincidente com o fecho dos alvéolos ainda não colapsados (45).

Mais recentemente, assistimos à introdução do conceito de biotrauma. Se os termos anteriores definiam lesões a nível mecânico, esta vem descrever uma lesão bioquímica que se rege pela libertação de mediadores imunológicos em resposta à VM. Dentro deste conjunto de moléculas encontram-se espécies reativas de oxigénio (ROS), citocinas, fatores de crescimento celular e de apoptose, e elementos da cascata de coagulação. Estudos focam-se na possibilidade de estas moléculas virem a ser biomarcadores da inflamação pulmonar (46).

O desfecho do biotrauma poderá ser uma resposta inflamatória sistémica, que, por sua vez, pode originar o agravamento e prolongamento de sépsis, caso esta seja uma condição pré-existente, ou o desenvolvimento de uma síndrome *sépsis-like*. Por outro lado, tais situações poderão ocorrer, respetivamente, mediante a translocação de bactérias ou seus produtos, ou translocação de moléculas solúveis provenientes de outros microrganismos ou tecidos, para a corrente sanguínea (45). Claro está que, nestes casos, o risco de morte do doente está notavelmente acrescido.

O equilíbrio entre a manutenção da ventilação e a prevenção de uma excessiva lesão associada à VM é fundamental. Portanto, dadas as complicações que advêm da VM, o doente deve ser libertado desta estratégia assim que for possível, i.e., quando a causa, neste caso da SDRA, for controlada e quando o doente for capaz de manter uma respiração espontânea (48). A descontinuação e libertação da VM continua a ser desafiante em contexto das UCI (49), sendo que representa 40% a 50% da duração da VM (50). Após o controlo da causa subjacente à falência respiratória e assim que se suspeite que o doente estará potencialmente habilitado a respirar sem assistência são conduzidos testes de respiração espontânea, que permitirão

perceber se é possível ou não a descontinuação da VM (50). Durante estes testes, a monitorização do doente é crucial, sendo que, caso o doente se mostre capaz de respirar sem VM, poderá proceder-se à extubação (48). Têm vindo a ser desenvolvidos vários protocolos para a descontinuação da VM com o intuito de homogeneizar esta técnica nas UCI. Contudo, mais evidências são necessárias para suportar o(s) melhor(es) método(s) (50).

4.3.1.2 Terapias e estratégias de suporte adjuvantes

Sedação. É inquestionável a dor proveniente do decurso da VM. Como tal, a sedação dos doentes submetidos a esta terapêutica torna-se incontornável. Para tal são utilizados fármacos opióides e mesmo ansiolíticos, facilitando a gestão da VM protetora e imobilização do doente, e melhorando a tolerância do doente a processos invasivos, como a intubação endotraqueal (51,52). Uma melhor adaptação do doente é, assim, possível. Outras técnicas como o posicionamento em decúbito ventral, a oxigenação por membrana extracorpórea e a ventilação de alta frequência oscilatória (abordadas mais à frente), também requerem maior sedação do doente (52).

Não obstante, a sedação profunda pode reverter os benefícios desta estratégia ao associar-se a maior permanência na UCI, necessidade de VM por mais tempo, e aumento da mortalidade em doentes em estado grave. A existência de protocolos para otimização desta terapêutica é crucial (51).

Posicionamento em decúbito ventral. O racional por trás desta intervenção prende-se com a distribuição homogênea do *stress* nos pulmões, com recrutamento alveolar otimizado e uma melhor razão ventilação-perfusão e oxigenação (4,53). Após diversos ensaios clínicos sem resultados benéficos, esta abordagem demonstrou-se eficaz mediante um ensaio clínico multicêntrico, prospetivo, aleatorizado e controlado, pelo grupo de estudos PROSEVA. Neste ensaio clínico, doentes a receber VM e com SDRA grave, esta considerada como uma razão $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mm Hg (com $FiO_2 \geq 0.6$ e $PEEP \geq 5$ cm H₂O), foram alocados ou ao grupo de posicionamento em decúbito ventral ou ao grupo de posição supina. O *outcome* tido primeiramente em conta foi a mortalidade, por qualquer causa, no espaço de 28 dias após inclusão no ensaio, sendo que também foi considerada a mortalidade ao fim de 90 dias, entre outros *outcomes*. De notar que o ensaio clínico foi realizado em centros especializados e com alta experiência no âmbito do posicionamento em decúbito ventral. Em conclusão, o grupo de doentes adereçados à posição de decúbito ventral demonstrou maior sobrevivência, tanto ao final de 28 dias, como de 90 dias (54).

Assim, foi estabelecido que recorrer ao posicionamento de decúbito ventral em centros especializados para tal, numa fase antecipada da síndrome, em doentes com SDRA severa, e durante, pelo menos, 16 horas/dia, pode efetivamente diminuir a mortalidade no(s) doente(s) em causa (54,55).

Bloqueadores neuromusculares. Estes fármacos atuam bloqueando a transmissão do impulso nervoso nas junções neuromusculares dos músculos esqueléticos, causando, desta forma, relaxamento ou paralisia muscular reversíveis. São utilizados na SDRA, particularmente em casos graves, como adjuvantes da terapêutica sedativa na VM (56). Foi um ensaio clínico levado a cabo por *Papazian et al.* que veio estabelecer que recorrendo à administração

intravenosa de bloqueadores neuromusculares por 48 horas, neste caso o besilato de cisatracúrio, na fase inicial da SDRA grave, se podem observar benefícios assinaláveis. O aumento da taxa de sobrevivência ajustada aos 90 dias, assim como o aumento dos dias de respiração não assistida, foram *outcomes* que deram relevância a esta intervenção terapêutica, em contraste com o grupo placebo (56). Apesar disso, o porquê da utilização destes fármacos ser benéfica não está, ainda, identificado, existindo apenas especulações, por exemplo a diminuição da dessincronia doente-ventilador, diminuição da lesão pulmonar associada à VM, com menor probabilidade de biotrauma, e consequentemente, menor libertação de mediadores inflamatórios e minimização da falência orgânica extrapulmonar (57). O ensaio clínico ROSE (*Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade*), multicêntrico e aleatorizado, está em processo com o intuito de definir a eficácia e segurança desta estratégia terapêutica em doentes com SDRA moderada a grave (58).

Existem, contudo, alguns efeitos adversos que determinam que a utilização destes fármacos deve ser minimizada, como é o caso da fraqueza ou astenia muscular, que se pode manifestar a longo-prazo (57).

Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Esta técnica, desenvolvida no sentido de fugir à lesão associada à VM, consiste em efetuar as trocas gasosas por meio de uma membrana extracorpórea (pulmão artificial), que é, para tal, perfundida com o sangue venoso do doente. A ECMO vem permitir a redução dos *settings* da VM, admitindo que os pulmões descansam do trabalho respiratório e que estes recuperem (59). O ensaio clínico CESAR foi considerado, até recentemente, como a fonte de evidência desta técnica. Este ensaio veio pôr frente a frente as técnicas de VM convencional e de ECMO, utilizadas em doentes com SDRA grave, numa tentativa de instituir os benefícios da ECMO na sobrevivência destes doentes (59). Todavia, algumas limitações deste estudo, como a falta de padronização da técnica de VM convencional no grupo controlo e o facto de uma grande percentagem dos doentes alocados ao grupo de ECMO não ter recebido ECMO, tornam óbvia a exigência de recorrer a mais estudos sobre este método. Em 2018 foi publicado o mais atual ensaio clínico sobre ECMO, designado por EOLIA, que pretendia afirmar a vantagem de recorrer à ECMO numa fase preliminar da SDRA grave, ao mesmo tempo que abordava as limitações de ensaios anteriores (60). Neste ensaio, por um lado, no grupo controlo foi seguido um protocolo de VM uniforme para todos os participantes, concordante com a estratégia atualmente utilizada. Adicionalmente, doentes deste grupo podiam usufruir de outras estratégias como posicionamento em decúbito ventral, receber vasodilatadores inalados, ou bloqueadores neuromusculares. Por outro lado, os doentes alocados ao grupo da ECMO foram sujeitos, quase na sua totalidade (121 doentes em 124), esta técnica. É de salientar, contudo, que 35 doentes (28%) do grupo controlo foram submetidos a *crossover*, ou seja, passaram a receber ECMO, já que apresentavam hipoxemia refratária, o que veio distorcer os resultados e complicar conclusões do ensaio. Globalmente, não houve diferença significativa entre o grupo ECMO e o controlo no que toca ao *outcome* primário, mortalidade ao fim de 60 dias. Da mesma forma, não se verificou, também, uma diferença significativa para o mesmo *outcome* entre o grupo submetido, *a priori*, a ECMO e o grupo alvo de *crossover* (60). O que se pode reter deste ensaio clínico será, então, que não há mais-valias ao recorrer antecipadamente à ECMO, sendo que, em vez disso, os profissionais de saúde poderão empregar primeiramente outras estratégias, baseadas em evidências bem estabelecidas.

Remoção extracorpórea do dióxido de carbono (ECCO₂R). Esta técnica em muito se assemelha à ECMO, focando-se as diferenças na menor taxa de fluxo e no facto de a oxigenação não ser significativa. Nesta técnica, dá-se a oxigenação e remoção do CO₂ por uma membrana pulmonar artificial, o que permite a utilização de V_t reduzidos e, consequentemente, a diminuição da lesão alveolar associada. De acordo com um artigo de revisão sistemática que englobou 2 ensaios clínicos e 12 estudos observacionais, existe, hoje em dia, uma lacuna quanto a evidências de alta qualidade que analisem esta estratégia, apesar de esta ser considerada bastante viável. Para além disso, nenhum dos dois ensaios clínicos incluídos neste estudo verificou vantagens na mortalidade dos doentes com SDRA (61). No entanto, uma análise *post hoc* do ensaio clínico mais recente, denominado *Xtravent*, veio denotar que os doentes que sobreviveram e que apresentavam hipoxemia mais grave, quando sujeitos à ECCO₂R, tiveram uma diminuição significativa da necessidade de VM. Conclui-se deste estudo, então, que recorrer a esta estratégia em casos de SDRA mais graves poderá ser benéfico (62). Neste momento decorre um ensaio clínico multicêntrico de fase 3 que conta com 1120 participantes, e que estuda a eficácia e o custo-efetividade da técnica VV-ECCO₂R (ECCO₂R veno-venosa, *i.e.*, com retorno de sangue por canulação venosa) combinada com VM de baixos V_t, comparativamente ao tratamento convencional da SDRA. Este poderá vir a ser uma fonte de evidências mais fortes que suportem ou, por outro lado, não demonstrem vantagem na utilização desta técnica. (NCT02654327).

Ventilação de alta frequência oscilatória (HFOV). Esta estratégia surgiu como uma boa alternativa à VM, fazendo-se valer de baixos V_t aplicados a uma velocidade alta de entrada e saída, limitando o volutrauma, e de uma elevada pressão média das vias aéreas que as mantém abertas, permitindo diminuir o colapso alveolar/atelectrauma (63). Dois ensaios clínicos estão na base da falta de evidências relativas ao benefício desta técnica de ventilação. O ensaio OSCILLATE comparou os *outcomes* da utilização da ventilação de alta frequência oscilatória com os da VM protetora num total de 548 participantes. Obteve-se, neste ensaio, uma mortalidade superior no grupo submetido à estratégia em estudo relativamente à mortalidade associada à VM protetora. Concordantemente, o ensaio clínico designado de OSCAR englobou 398 doentes e demonstrou não haver uma diferença na mortalidade dos doentes submetidos à ventilação de alta frequência oscilatória comparativamente ao grupo da VM protetora (4,55,63). Conclui-se que esta não é, portanto, uma técnica a ter em conta no tratamento de rotina da SDRA.

Pressão positiva expiratória final (PEEP). Aplicando esta pressão aquando da VM, é possível contrapor o esvaziamento espontâneo dos pulmões e manter uma pressão positiva e superior à atmosférica nas vias aéreas do doente. Deste modo, evita-se o colapso alveolar e estabilizam-se os alvéolos, e, em última instância, a razão ventilação-perfusão é otimizada (64). Ainda não existe um valor *standard* para a PEEP, mesmo sendo vários os estudos feitos no sentido de definir o melhor valor para esta pressão. Três ensaios clínicos (65–67) são concordantes ao concluírem que não há uma alteração da mortalidade em doentes submetidos a valores altos, comparativamente a valores baixos de PEEP durante a VM protetora. Ainda assim, o ensaio clínico LOVS demonstrou melhor oxigenação e menor necessidade de terapias de resgate nos doentes com PEEP mais alto. Adicionalmente, no ensaio clínico EXPRESS verificou-se a existência maior número de dias sem respiração assistida e sem falência orgânica

no grupo sujeito a PEEP altos (66,67). Então, a morbidade, contrariamente à mortalidade, pode ser beneficiada por valores mais elevados de PEEP. De acordo com *Goligher et al.*, uma razão que poderá explicar o porquê da falta de resultados relativos à mortalidade é a heterogeneidade das respostas dos doentes ao aumento PEEP, ou seja, as diferenças de doente para doente na recrutabilidade pulmonar (68). Contudo, não devemos excluir, para já, a possibilidade de valores altos de PEEP melhorarem os níveis de mortalidade (mesmo que apenas em alguns doentes), sendo necessários, para tal, mais estudos com maior capacidade de explorar a viabilidade desta hipótese. Atualmente, os profissionais de saúde recorrem a tabelas PEEP/FiO₂ propostas pela *ARDS Network* e pelo ensaio clínico LOVS, para seleção do valor de PEEP (69).

Fluidoterapia restritiva. O edema pulmonar é um traço da SDRA que torna incontornável a necessidade da sua reabsorção. A lógica da fluidoterapia restritiva é a minimização dos fluidos ingeridos pelo doente e aumento da diurese, de maneira a diminuir o edema. A finalidade é atingir e assegurar o mínimo volume intravascular possível, compatível com uma perfusão sistémica apropriada (70). Em 2006, um ensaio clínico confrontou duas estratégias de fluidoterapia, a liberal e a restritiva. As conclusões fruto deste ensaio não demonstraram diferença na mortalidade aos 60 dias, mas refletiram, no grupo sujeito à fluidoterapia restritiva, um decréscimo no número de dias tanto no que concerne à necessidade de VM, como de permanência na UCI, sem que tenha havido consequências ao nível de órgãos extrapulmonares (70). Depreende-se, então, que poderá ser valioso recorrer a esta estratégia em doentes com SDRA.

Manobras de recrutamento alveolar (RMs). Estas são estratégias que consistem na aplicação transitória de pressões nas vias aéreas, com o intuito de aumentar a pressão transpulmonar e, conseqüentemente, o recrutamento alveolar e as trocas gasosas. São manobras que não devem ser utilizadas de forma corrente no tratamento da SDRA, já que há riscos que lhe estão associados, como as alterações hemodinâmicas ou a sobre-distensão dos alvéolos já ventilados. Já foram estabelecidos benefícios das RMs em diferentes estudos. No entanto, se a sua utilização é segura e eficaz ainda gera debate. As RMs estão diretamente relacionadas com o valor de PEEP, já que este é crucial para a manutenção do recrutamento alveolar. Várias estratégias já tentaram definir o melhor valor de PEEP em combinação com as RMs, mas continua um tema controverso (40,71).

4.3.1.3 Terapias que estimulam a resolução da SDRA

A fase de resolução espontânea da SDRA foca-se em dois processos essenciais: a reabsorção do edema pulmonar e a reepitelização alveolar.

O primeiro envolve a remoção do fluido por transporte ativo de eletrólitos, como o sódio e o cloreto, pelas células tipo II, e também de água, através de aquaporinas e do espaço alveolar para o interstício (72). Além disso, proteínas insolúveis são, também, eliminadas por mecanismos de endocitose e transcitose nas células epiteliais, e por fagocitose nos macrófagos. Dada a possibilidade de isolar células alveolares tipo II e estudá-las *in vitro*, estudaram-se diferentes mecanismos que permitem estimular a reabsorção do fluido alveolar (72). Este é o caso de mecanismos regulatórios dependentes e independentes das catecolaminas. Relativamente aos mecanismos dependentes das catecolaminas, foram feitos estudos em

animais, baseados na utilização de catecolaminas, adrenalina (catecolamina endógena) e isoproterenol (catecolamina sintética), e também de β -agonistas (como a terbutalina), todos demonstrando a capacidade destas moléculas em remover o líquido intra-alveolar (73–75). Estas moléculas atuam ao nível das células alveolares tipo II, estimulando o transporte de sódio por elas realizado e aumentando, portanto, a remoção do edema alveolar. É de salientar, ainda, que os β -agonistas se associam ao incremento da secreção de surfactante pelas células alveolares tipo II, e podem ser administrados não só por via intravenosa, mas também por via inalatória, através da qual produzem menos efeitos sistémicos (72). O ensaio clínico de fase 2, BALTI, avaliou a capacidade do salbutamol, administrado por infusão intravenosa (i.v.), de acelerar a resolução do edema alveolar contra a administração de placebo. Neste ensaio, concluiu-se que o tratamento com salbutamol diminuiu, efetivamente, o fluido intra-alveolar em doentes com lesão aguda do pulmão/SDRA, constituindo este ensaio a força condutora de estudos posteriores (76). Consequentemente, desenvolveu-se o ensaio clínico BALTI-2, cujo racional e método em tudo se assemelha ao ensaio clínico BALTI, diferindo, apenas, no *outcome* avaliado. Assim, o BALTI-2 veio focar-se no efeito da administração i.v. de salbutamol na mortalidade dos doentes com SDRA. Contrariamente às expectativas, este ensaio verificou uma maior mortalidade no grupo submetido a tratamento com o β -agonista, mostrando-se que este não foi bem tolerado pelos doentes (77). Um outro ensaio clínico, este utilizando salbutamol aerossolizado em doentes com lesão aguda do pulmão, verificou a ausência de melhoria nos *outcomes* dos doentes sob-tratamento com o fármaco (78). Concordantemente, uma meta-análise de 2014 constatou que os β -agonistas não beneficiam a mortalidade em doentes com SDRA, e, para além disso, verificou que doentes a receber tratamento com estes fármacos manifestaram necessidade de VM durante mais tempo, bem como um menor número de dias sem falência multi-orgânica, comparativamente ao placebo (79). De um modo global, podemos apurar que a terapêutica com β -agonistas não é recomendada em casos de SDRA. Por outro lado, em relação aos mecanismos independentes das catecolaminas, estes consistem na utilização do fator de crescimento epidérmico (EGF), produzido pelas células tipo II e para o qual estas expressam recetores. O EGF, quando incubado com estas células, causa um aumento na sua capacidade de transporte ativo de sódio, contribuindo para a obtenção de um espaço alveolar sem fluido (80). Ao pôr em prática estas estratégias, acredita-se ser possível obter um melhor prognóstico para os doentes que apresentam lesão alveolar. No entanto, mais investigação e futuros ensaios clínicos são imprescindíveis para definir estes benefícios.

O segundo processo de resolução da SDRA, a reepitelização alveolar, abrange a proliferação das células alveolares tipo II e sua diferenciação em células tipo I, com o objetivo de preencher novamente o epitélio desnudado pela lesão pulmonar (19). Este é um processo que ocorre naturalmente no epitélio pulmonar, mas que, aquando da lesão pulmonar, poderá beneficiar de mecanismos que potenciem e regulem esta via de resolução. É o caso de alguns fatores de crescimento, como seja o fator de crescimento de queratinócitos (KGF). Este surgiu como uma estratégia promissora de reepitelização pulmonar com base em diversos estudos *in vitro*, em animais e em humanos, mas foi, no entanto, recentemente afastada por um ensaio clínico de fase 2 (*KARE trial*), que ditou a sua falta de eficácia e, para além disso, que a sua utilização poderá ser fonte de prejuízo para a saúde do doente (81).

Ainda assim, uma esperança emerge quando falamos nas terapêuticas dirigidas à estabilização das ligações endoteliais VE-caderinas, as quais têm um papel central na perda da permeabilidade da membrana alveolar-capilar. Vários agentes, como agonistas estabilizadores das junções ou pequenas moléculas que mimetizam esse efeito, assumem grande importância nestas terapêuticas. Moléculas como a S1P (esfingosina-1-fosfato), a molécula Slit2N, a angiopoietina-1 (Ang1), o péptido natriurético auricular, e a proteína C ativada (APC) são substâncias que atuam nos recetores presentes à superfície das células endoteliais, desencadeando sinais intracelulares que contribuem para restabelecer a apresentação do endotélio pulmonar e sistémico (82,83). Assim sendo, a administração de tais substâncias estabilizadoras em doentes com SDRA surge como uma opção terapêutica padrão. A estas juntam-se a manipulação genética das interações VE-caderina-catenina, as intervenções para impedir a dissociação da fosfatase das VE-caderinas e a imunoterapia como meios de controlar a lesão endotelial e transmigração leucocitária (3).

4.3.2 Terapias farmacológicas

Ácido acetilsalicílico. O tão conhecido fármaco analgésico, antipirético e anti-inflamatório, também globalmente utilizado, em baixas doses, para prevenção de doenças cardiovasculares devido ao seu poder antiagregante plaquetário, ganhou, recentemente, um lugar em estudos tanto para prevenção, como para tratamento da SDRA. Isto graças à sua atividade anti-plaquetária e intervenção em diferentes vias moleculares, como na inibição da COX e do fator nuclear kappa B (NF- κ B), e na produção de óxido nítrico (NO) e lipoxinas (84,85). Em conjunto, estas ações promovem a diminuição da libertação de mediadores pró-inflamatórios, mitigam a transmigração e acumulação de leucócitos no espaço alveolar e induzem a resolução da inflamação. Múltiplos estudos *in vitro*, em animais e também análises observacionais vieram propor benefícios na administração do ácido acetilsalicílico (85). O primeiro ensaio clínico realizado nesta área, designado de ARENA *trial*, pretendia averiguar se a toma de ácido acetilsalicílico, comparativamente ao placebo, reduz a inflamação pulmonar em doentes com inflamação pulmonar induzida, e, ainda, se doses mais elevadas são mais eficazes, através de medição dos níveis de IL-8 no BALF e no sangue. Mesmo não se tendo verificado alterações significativas nos níveis de IL-8, o ensaio concluiu que o ácido acetilsalicílico reduz a inflamação induzida pela acumulação de neutrófilos, assim como a lesão pulmonar. Quanto às doses do fármaco, 75 mg ou 1200mg, ambas tiveram o mesmo efeito (86). Em 2016 foi publicado o ensaio clínico LIPS-A, que analisou a eficácia do ácido acetilsalicílico (vs placebo) na prevenção da SDRA em doentes com risco de desenvolver SDRA, ou seja com um *Lung Injury Prediction Score* (LIPS) ≥ 4 . O *outcome* primário foi o desenvolvimento de SDRA até ao sétimo dia do estudo. Os resultados do ensaio permitiram afirmar que não houve redução do risco de desenvolver SDRA ao fim de 7 dias no grupo de doentes em tratamento (dose de carga 325mg no primeiro dia, seguido de 81mg por dia, nos restantes dias) (87). Neste momento, são aguardados os resultados do mais recente ensaio clínico de fase 2, denominado STAR, no qual se estuda o efeito do ácido acetilsalicílico a 75mg, comparativamente ao placebo, no tratamento da SDRA já estabelecida. O *endpoint* primário é o índice de oxigenação ao sétimo dia (84,85). No que toca à administração deste fármaco como prevenção da SDRA, concluímos que esta pode atenuar o ritmo da SDRA, mas não a mortalidade em doentes com risco para a condição (88).

Óxido nítrico e outros vasodilatadores. O óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador, responsável pelo relaxamento dos músculos vasculares e brônquicos, e pela vasodilatação vascular. Adicionalmente, está implicado na regulação da inflamação e resposta imunitária, na indução da lesão oxidativa e proteção contra esta, e na redução do edema pulmonar e da acumulação intra-alveolar de neutrófilos. O óxido nítrico quando inalado (iNO) permite uma vasodilatação pulmonar seletiva, atenuando a hipertensão pulmonar e o desequilíbrio ventilação-perfusão característicos da SDRA, ao mesmo tempo que evita uma resposta vasodilatadora sistémica, assim como lesões causadas pela acumulação de produtos da sua degradação e formação de radicais livres (89). Contudo, tal efeito seletivo poderá restringir-se a zonas ventiladas dos pulmões, onde é possível a ligação do NO à hemoglobina, antes do seu tempo de semivida findar (89). É, também, conhecido o facto de o iNO poder aumentar o risco de falência renal (90).

A ilação que se pode retirar de uma meta-análise de 14 ensaios clínicos é que o iNO não revela eficácia quanto à redução da mortalidade da SDRA. Ainda assim, não se podem excluir algumas vantagens: o iNO demonstrou melhorar a oxigenação, a razão PaO_2/FiO_2 , e o índice de oxigenação. No entanto, estes benefícios não se mostraram relevantes e, desta forma, não é recomendada a utilização de iNO como terapêutica padrão da SDRA, mas sim como uma alternativa em caso de falha dos tratamentos tradicionais (89,90).

Outros vasodilatadores foram testados, como as prostaglandinas (PGE_1 e PGI_2), que demonstram, à semelhança do NO, melhorar a oxigenação, mas não a mortalidade associada à SDRA. Contudo, os resultados foram de baixa qualidade clínica e desencorajantes, crescendo a necessidade de mais investigação nesta vertente do tratamento da SDRA (90,91). O nitroprussiato de sódio e a hidralazina foram outras substâncias estudadas graças ao seu efeito vasodilatador, mas os resultados não evidenciaram eficácia (19,92).

Surfactante. O surfactante é um dos componentes alveolares afetados pelo desenrolar da SDRA: é inativado, a sua composição alterada e a sua produção diminui drasticamente. Em pediatria, a reposição do surfactante constatou-se ser eficaz, pelo que se tentou traduzir estes efeitos em adultos, mediante novos ensaios clínicos (93–95). Estes, porém, falharam em provar o interesse da administração de surfactante exógeno. Há concordância nos resultados de diversos ensaios clínicos em relação à falta de eficácia do surfactante na diminuição da mortalidade em adultos com SDRA, bem como na diminuição do número de dias sem ventilação assistida. Ainda assim, verifica-se uma melhoria da oxigenação nos doentes que fazem terapia com surfactante exógeno, mas tal não é suficiente para que esta seja uma terapêutica corrente na SDRA (96–98). Realça-se, neste contexto, que a mortalidade associada à SDRA se deve maioritariamente à falência orgânica sistémica, o que poderá explicar a impotência do surfactante em diminuí-la. Para além disso, não existe, ainda, informação acerca da melhor formulação, dose e forma de administração do surfactante, o que poderá, também, influenciar negativamente os resultados dos ensaios clínicos (97).

Corticosteroides. Dado que o cerne da SDRA é o processo inflamatório, é quase instintivo pensar em agentes anti-inflamatórios para o seu tratamento. Teoricamente, o seu potencial terapêutico seria muito, porém, esta expectativa foi desafiada pela controvérsia proveniente dos diferentes ensaios clínicos.

Ensaios clínicos que recorreram à metilprednisolona em doses altas e por um período curto (≤ 48 horas) falharam em obter resultados favoráveis, tanto quando administrada para a prevenção, como para o tratamento da SDRA. Nos ensaios dirigidos à profilaxia da SDRA, aquando da administração da metilprednisolona: nem a incidência da SDRA nem a lesão pulmonar diminuíram; a mortalidade em doentes que desenvolveram SDRA não foi menor; e também não houve maior reversão da SDRA nestes doentes (99,100). Por outro lado, relativamente à administração de metilprednisolona cedo no decorrer da SDRA, esta também não demonstrou vantagens em termos da mortalidade e da alteração do curso da SDRA (101).

Posto isto, restavam esperanças na capacidade dos corticosteroides em alterar o processo inflamatório da SDRA já estabelecida e em fase avançada, mediante um tratamento prolongado. Foi nesta estratégia de administração da metilprednisolona que os estudos a seguir mencionados se basearam, juntamente com a utilização de doses moderadas da mesma, ao invés de doses altas. Isto porque as doses altas relacionaram-se, em estudos anteriores, com o aumento do risco de desenvolver infeções secundárias, e outros efeitos adversos, que incluem psicose, fraqueza muscular e hiperglicémia. Vários foram os estudos observacionais que sugeriram vantagens associadas a esta estratégia de administração dos corticosteroides (102). Transpôs-se a investigação para ensaios clínicos, que, igualmente, verificaram benefícios na administração prolongada de doses moderadas de metilprednisolona na fase fibrótica da SDRA. São exemplo os ensaios de *Meduri et al.*, que reclamaram uma diminuição da mortalidade e uma melhoria na lesão pulmonar e na síndrome de disfunção múltipla de órgãos (103,104). Contudo, o maior ensaio clínico aleatorizado a confrontar a metilprednisolona com placebo é da autoria da *ARDS Network*, foi publicado em 2006 e englobou 180 doentes. Este ensaio determinou que a utilização de metilprednisolona *vs* placebo não significou uma diminuição da mortalidade nem ao final de 60, nem de 180 dias do ensaio. Para além disso, foi possível perceber que ao recorrer à metilprednisolona após 2 semanas ou mais do início da SDRA, a mortalidade aumentava significativamente. Ainda assim, o grupo sujeito a tratamento experienciou um aumento do número de dias sem necessidade de ventilação e um menor número de dias na UCI. O estudo concluiu, assim, que não há evidências que recomendem a utilização da metilprednisolona de forma rotineira no tratamento da SDRA (102).

A dexametasona foi, ultimamente, alvo de atenção como meio para alterar e reverter a inflamação na SDRA. É um fármaco com grande poder anti-inflamatório e um efeito duradouro, podendo ser administrado em regime de dose única diária. Um ensaio clínico, atualmente em fase 4, está a ser realizado contando com 277 participantes (NCT01731795). Estes foram alocados a dois grupos. Num deles seguiu-se o tratamento convencional e no outro adicionou-se a dexametasona a este tratamento, durante, no máximo, 10 dias. O *outcome* primário é o número de dias sem ventilação assistida até ao 28º dia após intubação, enquanto o secundário é a mortalidade ao final de 60 dias. Aguardam-se os resultados, na esperança de que sejam positivos (105).

Adicionalmente, o ensaio clínico LIPS-B, publicado em 2017, veio introduzir a combinação de dois fármacos, um corticosteroide e um β -agonista, como profilaxia para doentes em risco de desenvolvimento de SDRA ($LIPS \geq 4$) (106). O tratamento com inalação de budesonida/formoterol foi comparado a placebo e o *endpoint* primário foi uma alteração

longitudinal no valor da razão entre a saturação em oxigénio e a fração de oxigénio inspirada (S/F). O *endpoint* secundário foi uma alteração >20% da S/F, e outros *endpoints* estudados foram a necessidade de VM e o desenvolvimento de SDRA. Os resultados do ensaio clínico foram bastante satisfatórios: o aumento da razão S/F foi maior no grupo de tratamento, especialmente a partir do 2º dia; a alteração da S/F > 20% também se demonstrou benéfica para o grupo de tratamento; e a necessidade de VM e incidência de SDRA foram menores no grupo tratado. É de notar que a variável utilizada (S/F) tem sido relacionada com a razão PaO₂/FiO₂ e mortalidade prevista nos doentes com SDRA (106). Portanto, o tratamento com a combinação aerossolizada budesonida/formoterol demonstrou segurança e efetividade no tratamento precoce de doentes em risco de SDRA. Futuros ensaios clínicos são imprescindíveis, já que os resultados deste ensaio piloto justificam mais investigação e validação.

Estatinas. Graças ao seu poder regulatório da cascata inflamatória, as estatinas foram tomadas como uma hipótese no tratamento da SDRA. Um ensaio clínico de fase 3 testou a rosuvastatina (*vs* placebo), porém a mortalidade não diminuiu e o número de dias sem ventilação assistida não aumentou. Para além disso, verificou-se que a rosuvastatina pode originar efeitos adversos, como seja a falência renal ou hepática (107). A sinvastatina foi também estudada num ensaio clínico de fase 2 e, concordantemente, as conclusões foram desanimadoras. O fármaco, comparativamente ao placebo, mesmo não tendo manifestado efeitos adversos graves, falhou em aumentar o número de dias sem ventilação assistida, bem como os dias livres de falência orgânica, e não diminuiu a mortalidade ao final de 28 dias (108).

Outros fármacos. Diversos outros fármacos foram projetados como potenciais terapêuticas a integrar o tratamento da SDRA, mas muitos ficaram aquém das expectativas, sendo o caso dos exemplos que se seguem. Os ensaios clínicos focados na terapêutica com antioxidantes não refletiram aumento da sobrevivência por parte dos fármacos, e mesmo tendo estes influência positiva na diminuição da lesão alveolar oxidativa, mais estudos serão necessários para comprovar tais benefícios (109). Igualmente, o cetoconazol não foi fonte de mais-valias quando introduzido no tratamento precoce da SDRA. Este levantou interesse, *a priori*, por via do seu efeito anti-inflamatório, além de anti-fúngico, e, ainda, pela sua capacidade de modular diferentes vertentes da via inflamatória (110). A suplementação com ácidos gordos ómega-3, ácido linoleico γ e antioxidantes foi, também, posta de parte devido aos resultados desencorajantes que teve (111). A proteína C ativada (APC) foi também testada para o tratamento da SDRA, associada e não associada a sépsis. A APC possui efeitos anti-inflamatórios e anticoagulantes, pelo que emergiu como uma possível terapêutica. Foi testada a APC para casos de SDRA e a drotrecogina alfa, APC humana recombinante (DrotAA), para casos de choque séptico. Em nenhum dos casos houve benefícios significativos para os doentes (112–114). Ainda dentro do grupo de fármacos que falharam em atingir o sucesso no tratamento da SDRA temos o fator VIIa. O ensaio clínico de fase 3 para testar esta substância, fundamentado na sua capacidade de bloquear a ativação da cascata de coagulação, demonstrou um aumento da mortalidade nos doentes sob tratamento (115). Outro ensaio clínico surgiu na tentativa de estabelecer a segurança e eficácia da PGE₁ lipossomal. À semelhança do que já foi referido para ensaios com PGE₁ por via inalatória, a via lipossomal (intravenosa) para o tratamento com PGE₁ demonstrou incrementos na oxigenação dos doentes, mas não houve diminuição da mortalidade em 28 dias, nem da duração da VM.

Constatar que tantos tratamentos promissores foram malsucedidos reflete a complexidade e dinamismo da fisiopatologia da SDRA. É de realçar que, mesmo não se tendo extraído destes ensaios quaisquer evidências fundamentadas para a utilização destes fármacos em casos de SDRA, ensaios clínicos futuros, que consigam colmatar limitações dos anteriores, englobar mais participantes e ter maior qualidade, são essenciais.

5. Sépsis e Choque séptico

A sépsis é uma doença muito comum e grave, cujo cerne consiste na resposta descontrolada do doente face a uma infeção. Associa-se a uma falência orgânica e a um alto risco de morte. Apesar de reconhecida já há várias décadas, foi apenas no final do século 20, após investimento nos cuidados intensivos e obtenção de melhores *outcomes* nos doentes com sépsis, que se tornou possível o estudo mais preciso e a definição clínica da sépsis, abrindo alas para o *design* de ensaios clínicos (116). Ainda assim, é uma condição que mesmo atualmente se associa a uma inaceitável taxa de mortalidade e, no que se refere aos sobreviventes, morbilidade a longo prazo. Dados referentes aos últimos 10 anos, com origem na Europa e EUA (Estados Unidos da América), permitem constatar que a sépsis se equipara ao acidente vascular cerebral (AVC), ao enfarte agudo do miocárdio (EAM), e ao tumor colorretal e da mama, no que se refere à sua incidência. As mesmas evidências são retratadas em Portugal, assim como o facto de a mortalidade associada à sépsis ser comparável à do AVC e EAM e a gravidade desta condição ter vindo a aumentar, com maior número de casos em que se desenvolve falência orgânica posteriormente (117). Posto isto, foi em 2017 que a OMS (Organização Mundial de Saúde) elevou a sépsis a uma prioridade da saúde pública, tendo apostado em aspetos como a sua prevenção, diagnóstico e resolução. Sendo uma patologia com grande peso na saúde pública e que requer tratamento urgente, é de extrema importância que haja uma consciencialização e educação da população para as suas características. Assim, considero bastante pertinente referir os sinais e sintomas característicos de casos de sépsis: tremores, febre ou hipotermia; dor aguda ou desconforto; pele húmida ou transpirada; confusão ou desorientação; falta de ar e frequência cardíaca elevada (118).

Como repercussão de tudo isto, e à luz das estatísticas preocupantes da sépsis, surgiu, recentemente, a *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, a qual definiu *guidelines* internacionais para a gestão e tratamento da sépsis e choque séptico, num esforço para diminuir a mortalidade destas patologias.

5.1 Definição e Diagnóstico

A definição de sépsis é um tema altamente debatido. É crucial que haja uma definição clara, para que seja possível a identificação da patologia e uma intervenção precoce no decorrer da mesma. Assim, tem-se verificado uma evolução nas definições propostas para a sépsis.

Foi em 1992 que a sépsis conseguiu a sua primeira definição, fruto da Conferência de Consenso da ACCP (*American College of Chest Physicians*) e da SCCM (*Society of Critical Care Medicine*), em 1991, a qual veio introduzir termos que definiam estados sequenciais de um fenómeno dinâmico: ‘síndrome da resposta inflamatória sistémica’ (SIRS), sépsis, sépsis grave e choque séptico, mediante fatores clínicos e laboratoriais (119). Esta foi a definição

aceite durante muitos anos e a base para o impulsionar da investigação de terapêuticas e realização de ensaios clínicos. Contudo, foi recentemente questionada e avaliada. Assim, foi em 2016 que a *Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock* trouxe várias alterações, dando vida à atual definição de sépsis (designada Sepsis-3) (120). Na tabela 3 podemos encontrar a comparação entre os fundamentos destas duas definições. A definição atual veio acompanhada dos critérios de diagnóstico SOFA (*Sequential Organ Failure Score*), que correspondem à manifestação clínica da disfunção orgânica se o resultado for ≥ 2 pontos (Tabela 4). A par dos critérios SOFA, surgiram, também, os qSOFA (*quick SOFA*) que se destinam à identificação rápida do risco de sépsis em doentes com suspeita de infeção. Estes podem ser aplicados no contexto *bedside* e permitem reconhecer o risco de desenvolver sépsis quando o doente apresenta, pelo menos, 2 dos seguintes critérios: frequência respiratória $\geq 22/\text{min}$; pressão arterial sistólica $\leq 100 \text{ mm Hg}$; e alteração do estado mental (Glasgow Coma Score <15) (120).

Assim, o racional a seguir face a um doente com suspeita de infeção será avaliar, primeiramente, o valor do qSOFA e, se este for ≥ 2 , aferir quanto à existência de disfunção orgânica. Para tal recorre-se aos critérios SOFA e caso esta pontuação seja também ≥ 2 , estaremos perante um diagnóstico de sépsis. Seguidamente, é essencial determinar se a sépsis já evoluiu para a sua forma mais grave, o choque séptico.

Apesar de tudo, a definição Sepsis-3 é objeto de muita controvérsia, sendo apoiada por certas sociedades e abolida por outras. De entre as diferentes limitações inerentes a esta definição, destaco a inclusão da hiperlactatémia, e, por consequente, a necessidade de medição dos níveis de lactato séricos. Fazendo o enquadramento, o lactato constitui uma fonte essencial de energia para o organismo, pelo que, em casos de hipoxémia, a sua produção aumenta drasticamente (revelando um maior metabolismo anaeróbio), ao mesmo tempo que a sua *clearance* se torna insuficiente (graças à disfunção renal e hepática). Os níveis séricos de lactato foram descritos há décadas atrás como associados a estados de choque quando superiores a 4 mmol/L . Este limiar foi, *a posteriori*, diminuído para 2 mmol/L , tornando o nível de lactato um marcador mais sensível para o choque séptico (121). Todavia, a sua medição requer equipamento e local adequado, bem como, essencialmente, um bom funcionamento tanto da UCI, como dos Serviços de Emergência. Tal combinação pode não estar disponível em países menos desenvolvidos ou com poucos recursos. Assim, levanta-se a questão acerca da imposição da medição do nível de lactato para diagnóstico do choque séptico (122).

Tabela 3. Comparação entre a definição de sépsis anterior e a atual.

	Definição anterior	Definição atual
SIRS	≥ 2 dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ • Frequência cardíaca > 90 b.p.m. • Frequência respiratória > 20 respirações/min ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg • Contagem de glóbulos brancos $> 12 \times 10^9/\text{L}$ ou $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 	Excluída
Sépsis	SIRS + Infecção (suspeita ou diagnosticada)	Disfunção orgânica que coloca em risco a vida do doente*, causada por uma resposta descontrolada à infecção (*SOFA ≥ 2)
Sépsis grave	Sépsis + Hipotensão, hipoxémia, níveis lactato elevados, ou outros marcadores de disfunção orgânica	Excluída
Choque séptico	Sépsis + Hipotensão refratária a fluidoterapia adequada	Subgrupo da sépsis, no qual anomalias metabólicas, circulatórias e celulares são graves o suficiente para aumentarem o risco de morte (Clínica: sépsis + terapia vasopressora (para PA média ≥ 65 mm Hg) + nível lactato > 2 mmol/L)

Tabela 4. Critérios SOFA. [Retirado de (120)]

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, mm Hg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) with respiratory support	< 100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver					
Bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	> 12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP < 70 mm Hg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 ^b	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Renal					
Creatinine, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	> 5.0 (440)
Urine output, mL/d				< 500	< 200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

5.2 Patogénese

A patogénese da sépsis não é linear, afigurando-se bastante complicada. É certo que, em traços gerais, tudo começa com uma infecção, que se prolonga e intensifica, dando lugar a uma inflamação. Em resposta a esta, o organismo orquestra uma resposta anti-inflamatória que, ao

falhar em eliminar o microrganismo, se torna descontrolada, dando origem à sépsis ou choque séptico, em casos mais graves. Contudo, à medida que aprofundamos os mecanismos pelos quais tal ocorre, torna-se tudo mais complexo.

A infecção, ponto de partida, pode ser causada por diferentes bactérias (PAMPs), cujas características, como o grau de virulência ou a resistência a antibióticos, fazem toda a diferença nos *outcomes* da sépsis. Além disso, outras condições podem servir de porta para a entrada do microrganismo como trauma, queimaduras, lesão cirúrgica, entre outras, pelo que a infecção pode iniciar-se em diferentes contextos, como por exemplo na comunidade, em meio hospitalar ou noutro estabelecimento de saúde (123). Assim, a sua incidência varia drasticamente em termos geográficos. Para além disso, vale a pena salientar que o local anatómico onde a infecção com progressão para sépsis é mais comum são os pulmões (64% dos casos) (124).

À semelhança do que acontece na SDRA, a mecânica do despoletar das vias celulares e moleculares face à infecção prende-se, essencialmente, com a ativação de recetores presentes nas diferentes células imunitárias, como os macrófagos e monócitos. São estes recetores de superfície, como os TLRs e RIG-1-like (*retinoic acid inducible gene 1*), ou do citoplasma, como o NOD-like (*nucleotide-binding oligomerization domain*). A partir desta primeira interação hospedeiro-microrganismo, são despertadas vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, bem como a cascata de coagulação, fundamentalmente a partir da ativação do NF- κ B e de neutrófilos (125).

A resposta pró-inflamatória assenta na libertação sistémica de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , a IL-1 e a IL-6, as duas primeiras consideradas como as citocinas protótipo. Também o MIF é uma citocina que desempenha um papel fundamental na indução do choque séptico, estando a sua concentração significativamente elevada em doentes com sépsis (126). O TNF- α e a IL-1, libertadas cedo após infecção, são responsáveis pela ativação de outras citocinas, como a IL-12, -15 e -18, bem como quimiocinas (IL-8), mediadores lipídicos, ROS, e moléculas de adesão endotelial. Face a este papel primordial, estratégias anti-TNF- α e anti-IL-1 foram testadas em doentes com sépsis. Porém, estas não vingaram na prevenção da mortalidade, provavelmente devido à sua administração tardia, tendo em consideração que a maioria dos doentes se apresenta nos serviços médicos já em situação avançada da patologia (124,127,128). A rede de citocinas desencadeia um conjunto de alterações a diferentes níveis: estimulam a produção e ativação de neutrófilos, com consequente formação de NETs; desencadeiam a ativação plaquetária; e induzem a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais. Como consequência da ativação das plaquetas, células endoteliais e neutrófilos, são libertadas vesículas que contêm proteínas (como o fator tecidual, TF) e lípidos com características pró-coagulantes, pró-inflamatórias e pró-oxidantes. À semelhança do que ocorre na SDRA, esta resposta inflamatória rapidamente se organiza com o intuito de resolver a infecção mediante a migração das células imunitárias para o local onde esta se iniciou, prevenindo que se torne generalizada. Porém, é o facto de se tornar exagerada que está na origem da lesão sistémica consequente, que se baseia na ação dos ROS (os quais danificam componentes das células, como o ADN e a função mitocondrial), na ativação do complemento em vários órgãos (destaca-se o C5a, que potencia os mecanismos pró-inflamatórios acima referidos) e em imunotromboses (adiante esclarecidas) (116,129,130).

A ativação da cascata de coagulação é mediada, em grande parte, pelas citocinas IL-1 e IL-6. Para além destas, contribui também a depressão dos efeitos de substâncias anticoagulantes endógenas, como a antitrombina, a proteína C e a via inibitória do TF. Tudo se inicia com a expressão aumentada do TF à superfície dos monócitos e células endoteliais. O TF ativado vai despoletar diversas reações que culminam com a deposição de fibrina, tal como acontece a nível alveolar na SDRA. O excesso de fibrina, a par com a alteração dos mecanismos fibrinolíticos, leva à deposição da fibrina, formando coágulos na microvasculatura, designados imuntrombos. Esta hipercoagulabilidade característica da sépsis pode resultar na condição letal designada de DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), e é fator chave na diminuição da perfusão e falência orgânica decorrente (125,127,130).

Num esforço para contrariar e balançar os mecanismos anteriores, moléculas contrarreguladoras unem-se, ainda nas primeiras horas da sépsis, no sentido de repor o equilíbrio. A citocina anti-inflamatória que lidera esta resposta é a IL-10, produzida por diferentes leucócitos, e esta atua inibindo a expressão do TF e produção de IL-1, TNF- α e IL-6, potenciando a produção de antagonistas como o antagonista do recetor da IL-1 e o recetor solúvel do TNF (130). Ocorre, inclusive, a apoptose linfocitária, o que parece ser um mecanismo bastante próprio da sépsis, tal como indicam estudos em animais e mesmo em humanos, os quais apresentam linfopénia. Curiosamente, este processo mostra-se seletivo para linfócitos B e linfócitos T CD4⁺. Tudo isto integra o estado imunodepressor do doente, que vem associado a anergia e incapacidade do doente em organizar uma resposta imunitária a infeções posteriores (127). É muito comum num doente com sépsis ocorrer a reativação de vírus latentes, bem como infeções subsequentes (131). Outras famílias de moléculas, os mediadores lipídicos da pró-resolução, como as resolvinas, lipoxinas, protectinas e maresinas, foram sublinhadas como tendo um papel importante. Atuam acelerando a resolução da inflamação por meio de mecanismos multifatoriais ao nível dos tecidos, reduzindo os ROS, a permeabilidade endotelial e a ativação leucocitária (132).

Mas como se atinge o estado de falência multiorgânica? O mecanismo exato não está esclarecido e é, ainda hoje, um tema aceso na área da investigação. Ainda assim, é certo que este assenta na falha da perfusão e da utilização do oxigénio pelas células. Geralmente, a hipoperfusão começa por afetar um órgão, como os pulmões, requerendo VM, e evolui, gradualmente, para uma escala multiorgânica. Note-se que, casos de maior gravidade da disfunção orgânica e maior número de órgãos afetados estão diretamente associados a maior risco de mortalidade, independentemente do tratamento em uso (127). A par da disfunção microcirculatória, originada pela oclusão das veias por parte dos coágulos de fibrina, e consequente hipoperfusão, os elevados níveis de ROS são um motor de lesão celular sistémica, com alteração da função mitocondrial e do ADN, e, portanto, perda das funções celulares especializadas e diminuição generalizada do gasto energético celular (133). Adicionalmente, as NETs libertam várias substâncias que diretamente causam lesão tecidual. Em conjunto, estes aspetos causam e agravam a lesão e depressão dos diferentes órgãos, como os rins, o miocárdio, os pulmões, o intestino, o fígado, e mesmo a nível cerebral (127). A disfunção cardiovascular e instabilidade vascular merecem especial atenção, sendo a cardiomiopatia um problema de grande peso nos doentes com sépsis. Este é o ponto de partida para a diminuição da fração de volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo e alteração das pressões sistólica e

diastólica, as quais, associadas à dilatação venosa e arterial (em grande parte devidas ao NO libertado), culminam com um estado hipotensivo e choque distributivo, um marco da sépsis. Além disto, saliento que, decorrente da alteração da barreira hematoencefálica e disfunção a nível do SNC (sistema nervoso central), a encefalopatia é uma condição muito comum associada a casos de sépsis. Esta pode levar a estados que variam desde a confusão, ao delírio e mesmo ao coma (134,135). O catabolismo apresenta-se como outra característica de estados de sépsis. A perda rápida da massa muscular ocorre de maneira a libertar aminoácidos que sustentam a gluconeogénese, a qual, por sua vez, disponibiliza glicose para uma melhor função e proliferação das células imunitárias. Gera-se uma insensibilidade à insulina, que justifica os casos de hiperglicémia tão recorrentes em contexto das UCI, e que são motivo de uma estimulação da coagulação (136) e da apoptose, bem como de um maior risco de morte (116,125).

Um conhecimento mais aprofundado da patogénese da sépsis continua a determinação de muitos estudos, sendo o ponto de partida para novas estratégias terapêuticas.

5.3 Gestão e tratamento da sépsis

Com o avanço dos conhecimentos no campo da fisiopatologia da sépsis, foi possível ultrapassar a gestão da sépsis focada, essencialmente, na administração de antibióticos, suporte hemodinâmico e utilização de antagonistas de mediadores inflamatórios, para um patamar em que, para além do processo inflamatório, se valoriza, também, o papel da coagulação. Ainda assim, os avanços na terapêutica da sépsis têm sido, infelizmente, muito lentos, e aqueles que geram consenso muito poucos.

Sendo a sépsis e o choque séptico condições de extrema urgência, o rápido diagnóstico e início do tratamento são fatores deveras críticos para que seja possível salvar vidas. É de sublinhar que o tratamento destas condições deverá ser gerido de acordo com o doente em causa, considerando a eficácia e a probabilidade de haver efeitos adversos (123).

Sabendo que a evolução da sépsis para choque séptico pode ser travada em casos de rápida e adequada ressuscitação hemodinâmica, foi em 2001 que *Rivers et al.* desenvolveu o conceito de ‘*early, goal-directed therapy*’ (EGDT). Esta técnica, que envolvia a identificação dos doentes em risco de colapso cardiovascular e intervenção terapêutica precoce, aspirava a que diferentes objetivos hemodinâmicos fossem atingidos dentro das primeiras 6 horas de tratamento: pressão arterial média (MAP) ≥ 65 mm Hg, pressão venosa central (CVP) ≥ 8 mm Hg, débito urinário $\geq 0,5$ mL/Kg/h, e saturação venosa central de oxigénio (ScvO₂) $\geq 70\%$, esta última uma novidade relativamente ao método *standard*. Para tal, procedeu-se a diferentes intervenções, como utilização de vasopressores e agentes inotrópicos, e administração de cristaloides e coloides como fluidoterapia (explicadas adiante). O sucesso dos resultados, refletidos na diminuição significativa da mortalidade com o método EGDT comparativamente ao tratamento *standard*, levou a que este fosse largamente adotado e associado à VM protetora e aos antibióticos de largo espetro (137). Contudo, foram três ensaios clínicos posteriores, ProCESS (2014), ARISE (2014) e ProMiSe (2015), que vieram desafiar esta estratégia, tendo demonstrado que não havia benefícios em termos da mortalidade com a utilização da EGDT (116,138–140). Apesar disso, continua a ser importantíssimo que os profissionais de saúde

tenham protocolos que definam o melhor procedimento a ter na gestão *bedside* da sépsis e choque séptico.

5.3.1 Tratamento segundo as guidelines da SSC (2016)

As mais atuais *guidelines* são as da *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, tendo a sua dinâmica influenciado poderosamente a prática clínica a nível internacional. A sua primeira edição data do ano de 2004, tendo esta sofrido diversas revisões e novas edições de acordo com o estado da arte, em 2008, 2012 e 2016 (141). Em 2016 foi publicada a quarta e mais recente edição da SSC, sendo que foi já em 2018 que esta sofreu uma revisão e alteração. Desde a sua primeira edição, que as *guidelines* da SSC se apoiam numa série de recomendações oriundas de protocolos anteriores e que se assumem como agrupamentos de diretrizes denominados *bundles*. Estes organizam-se de acordo com o *timing* em que deverão ser implementados: ou nas primeiras 3h (3-h *bundle*) ou nas primeiras 6h (6-h *bundle*) da sépsis ou choque séptico. As recomendações encontram-se dispostas na Tabela 5 (142,143).

Tabela 5. Recomendações referentes ao 3-h bundle e 6-h bundle para casos de sépsis e choque séptico (142,143).

3-h <i>bundle</i>	6-h <i>bundle</i>
○Medição inicial do lactato sérico	○Administração de vasopressores (se hipotensão refratária fluidoterapia inicial) para MAP \geq 65 mm Hg
○Obtenção de cultura de sangue antes da antibioterapia	○Se hipotensão refratária à fluidoterapia (choque séptico) ou lactato \geq 4 mmol/L, medição e manutenção da CVP (8-12 mm Hg) e da ScvO ₂ (\geq 70%)
○Administração de antibióticos de largo espectro	○Repetir a medição do lactato caso medição inicial tenha correspondido a níveis elevados
○Administração de cristaloides (\geq 30 mL/Kg) se hipotensão ou lactato \geq 4 mmol/L	

A grande alteração que consta da atualização de 2018 face às *guidelines* da SSC de 2016 prende-se com o fim dos 3-h e 6-h *bundles*, os quais foram aglutinados para formar um único ‘1-h *bundle*’, que determina um início da ressuscitação hemodinâmica e tratamento imediatos, *i.e.*, no momento da apresentação do doente no serviço. À altura desta nova proposta, acreditava-se ser já esta a realidade que se presenciava em casos de sépsis ou choque séptico nas UCI. Portanto, nesta primeira hora deverão ser alcançadas diferentes metas: medição do nível de lactato sérico e, caso este seja > 2 mmol/L, proceder a uma segunda medição 2-4 horas depois (fraca recomendação, com baixa qualidade de evidência); obtenção de cultura de sangue antes da antibioterapia; administração de antibióticos de largo espectro; início rápido da fluidoterapia com mínimo de 30 mL/Kg de cristaloides se hipotensão ou lactato \geq 4 mmol/L; administração de vasopressores se hipotensão refratária à fluidoterapia, de maneira a manter a MAP \geq 65 mm Hg (todas as últimas são fortemente recomendadas, com diferentes graus de evidência) (144).

Ressuscitação hemodinâmica. Doentes com sépsis ou choque séptico sofrem uma grande perda de volume vascular, não só devido à vasodilatação e saída de fluido do espaço vascular, mas também devido a um fenómeno designado '*third space loss*', ou seja, perdas de fluidos em locais indetetáveis (145). A ressuscitação hemodinâmica, através de fluidoterapia, é uma estratégia indispensável para a estabilização do doente, pelo que deve ser iniciada logo que possível após reconhecimento de um caso de sépsis e/ou hipotensão e nível de lactato elevado. Colocou-se várias vezes a questão sobre qual seria a melhor solução a injetar: se uma solução cristalóide, popularmente designada de soro, ou uma coloidal. As soluções cristalóides são soluções salinas constituídas por moléculas pequenas, que, quando injetadas no doente, rapidamente se movimentam no espaço extravascular, recuperando o equilíbrio hemodinâmico. Relativamente às soluções colóides estas têm na sua composição moléculas de maiores dimensões, pelo que a sua passagem do sangue para o espaço extravascular é mais tardia. Estas soluções podem ser sintéticas, como gelatinas, ou endógenas, como a albumina e o plasma fresco congelado (146). Estudos foram dirigidos com o intuito de responder a esta questão, pelo que se concluiu que, ao comparar a administração de cristalóides com colóides, não houve evidências de quaisquer benefícios de uma sobre a outra. Para além disso, as soluções colóides demonstraram ser origem de mais efeitos adversos e maior necessidade de recorrer a outras terapias (147). Assim, manteve-se a forte recomendação da administração de um mínimo de 30 mL/Kg de cristalóides para fluidoterapia inicial em doentes com sépsis ou choque séptico. E porquê este valor? Na falta de evidências literárias, é informação meramente observacional que suporta a escolha deste valor, visto que já era usualmente adotado na prática clínica para ressuscitação hemodinâmica de doentes com sépsis ou choque séptico (141). A utilização de albumina juntamente à fluidoterapia é sugerida em casos em que são necessárias grandes quantidades de cristalóides (141). Após a ressuscitação inicial, o prolongar desta estratégia deve ser monitorizada de perto com a avaliação do estado hemodinâmico do doente, devido ao facto de um permanente balanço positivo de fluidos poder passar a ser prejudicial (144,145).

Antibioterapia. Antes de se proceder ao tratamento com antibiótico, é essencial a obtenção de culturas de sangue, de forma a otimizar a antibioterapia inicial conforme o microrganismo em causa, e a melhorar os *outcomes* do doente. No entanto, tal não deve ser motivo de atraso na antibioterapia, pelo que é importante balancear a necessidade de realizar a cultura e o risco de mortalidade associado ao atraso da antibioterapia. É extremamente relevante, tanto para a cultura sanguínea como para a antibioterapia (tanto a inicial como a dirigida ao microrganismo), ter em conta o provável local anatómico de infeção, tendo especial atenção às infeções intravasculares induzidas pela cateterização do doente. A fonte de infeção deverá ser rapidamente controlada, sublinhando que, caso esta fonte seja um acesso intravascular, este deverá ser prontamente removido (141).

A administração intravenosa de um ou mais antibióticos deve ser iniciada no imediato, sendo empírica e de largo espectro, de modo a cobrir qualquer microrganismo que se venha a isolar. São vários os fatores a ter em consideração para a antibioterapia empírica: local da infeção; prevalência dos microrganismos de acordo com a localização do doente aquando da infeção; existência de imunossupressão; doenças pré-existent; idade; medicação; potenciais intolerâncias a fármacos, entre outros. Certas condições em que alguns doentes se encontram, como neutropénia, colocam-nos em risco de serem infetados por microrganismos atípicos ou

multirresistentes. Do mesmo modo, doentes com infecção nosocomial apresentam maior probabilidade para sépsis com origem em infecção por microrganismos como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MSRA) ou *Enterococci* resistente à vancomicina (141). Face à ampla variedade de fatores a ter em conta, sugestões gerais são o máximo que se pode estabelecer. Assim sendo, salvo exceções, o habitual para a terapêutica são carbapenemos de largo espectro (como meropenemo ou imipenemo/cilastatina), bem como a combinação penicilina/inibidor da β -lactamase, sendo que este inibidor alarga o espectro de atividade da penicilina, que passa a englobar bactérias produtoras de β -lactamase (por exemplo, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulânico). Para além disso, cefalosporinas, designadamente as de 3ª geração ou de gerações superiores, são também utilizadas, nomeadamente em casos de associações de antibióticos. Em casos de choque séptico, em que o doente apresenta maior risco de morte, é sugerida a administração de terapia combinada de 2 ou mais antibióticos de diferentes classes, tendo esta evidenciado maiores taxas de sobrevivência nestas situações (148,149). Relativamente à duração do tratamento sugere-se que esta seja de 7 a 10 dias para casos de sépsis e choque séptico (150). Porém, se, por um lado, o doente não responde à terapêutica ou apresenta outras complicações (como infeções fúngicas ou virais, bacterémia devida a *S. aureus*, ou imunodeficiência) o tratamento deverá ser prolongado, ao passo que, caso o doente apresente rápidas melhorias clínicas, a duração da antibioterapia poderá ser encurtada (141). É importante saber, contudo, que uma continuação desnecessária da antibioterapia representa um risco, não só para o doente, como para a sociedade. Se tal se verificar, o doente torna-se propenso a desenvolver outras patologias, o que leva a um aumento do risco de mortalidade (151).

A partir do momento em que se obtêm os resultados das culturas de sangue, com a identificação da bactéria, bem como o seu perfil de sensibilidade aos diferentes antibióticos, a terapêutica é devidamente estreitada, permitindo evitar o fenómeno preocupante e quotidiano da resistência bacteriana (152). Caso não seja detetada uma infeção subjacente, os antibióticos devem ser descontinuados (141,144).

Vasopressores e agente inotrópicos. A administração de vasopressores (como vasopressina, noradrenalina e adrenalina) surge como um ponto substancial na reposição da pressão arterial, ou seja, na pressão de perfusão dos órgãos. No que se refere aos agentes inotrópicos (dopamina e dobutamina), estes atuam aumentando a contratilidade do miocárdio e o débito cardíaco. Se uma adequada pressão arterial ($MAP \geq 65$ mm Hg) não é alcançada após a ressuscitação inicial, então deverá recorrer-se aos vasopressores (144). As recomendações indicam a noradrenalina como fármaco de primeira opção, pelo seu poder vasoconstritor, sem alterar o ritmo cardíaco nem o volume de sangue ejetado. Excepcionalmente, e em casos específicos (como doentes com a função sistólica comprometida), pode optar-se pela dopamina, mesmo sendo esta mais propensa a causar arritmias ou taquicardia, em alternativa à noradrenalina (153,154). Se esta não for suficiente para alcançar a MAP pretendida, sugere-se a adição de vasopressina ou adrenalina. Para além disso, pode adicionar-se a vasopressina com o intuito de diminuir a dose de noradrenalina utilizada. Em doentes com hipoperfusão refratária à fluidoterapia adequada, sujeitos à administração de vasopressores e com a MAP adequada, sugere-se a utilização de dobutamina (141,155).

Corticosteroides. A lógica da utilização de corticosteroides em doentes com sépsis ou choque séptico centra-se no facto de estas condições se associarem a insuficiência adrenal. Vários são os estudos que demonstraram a capacidade destes fármacos em reverter a condição de choque e diminuir a taxa de mortalidade nos doentes que apresentam disfunção adrenal (156). Por outro lado, o ensaio clínico CORTICUS verificou que, apesar de acelerar o processo de reversão do choque em doentes em que o choque reverteu, a hidrocortisona não trouxe benefícios em relação à sobrevivência, nem aumentou o número de casos de reversão do choque (157). Apesar disso, diferentes estudos mostraram que a aplicação de baixas doses (≤ 500 mg) de corticosteroides é uma estratégia vantajosa (156,158,159). Ainda assim, *Volbeda et al.* verificou na sua revisão que, para múltiplas doses de corticosteroides, não houve efeito significativo dos fármacos na mortalidade (160). Portanto, evidências que suportem ou excluam a utilização dos corticosteroides na sépsis e choque séptico são escassas.

Assim, de acordo com a SSC, o uso de corticosteroides apenas se justifica se a fluidoterapia adequada e administração de vasopressores não se mostram suficientes para estabilizar a função hemodinâmica do doente. Portanto, nestas situações pode recorrer-se à administração intravenosa de hidrocortisona em baixas doses, 200 mg/dia. (141)

Transfusão de glóbulos vermelhos. A anemia é uma complicação corrente nos doentes com sépsis ou choque séptico, principalmente porque mediadores como o TNF- α e a IL-1 diminuem a expressão do gene da eritropoietina (161). Mesmo tendo surgido como uma terapêutica promissora, a administração de eritropoietina humana recombinante, ao assumir-se como tema de debate e controverso em ensaios clínicos, não é tratamento recomendado para a sépsis ou choque séptico. *Corwin et al.* é autor de diferentes estudos neste âmbito e, se, por um lado, dois dos seus estudos indicam que a administração de eritropoietina recombinante humana pode diminuir a necessidade de recorrer à transfusão de glóbulos vermelhos (162,163), um outro estudo, mais recente, verificou que a epoetina alfa não diminuiu os casos de transfusão celular em doentes em estado crítico (164). Para além disso, o tratamento com eritropoietina está associado a maior incidência de eventos trombóticos (164). Assim, nos dias de hoje, a anemia em doentes em estado crítico é frequentemente tratada recorrendo à transfusão de glóbulos vermelhos. Esta é recomendada apenas quando as concentrações de hemoglobina são <7.0 g/dL e se o doente não apresenta complicações como isquémia do miocárdio, hemorragia aguda ou hipoxemia grave. Este valor limite indicador da necessidade de transfusão foi estabelecido com base em conclusões de diferentes estudos (165–167).

Ventilação mecânica (VM). A ventilação mecânica torna-se uma exigência em casos de sépsis e choque séptico por via da disfunção pulmonar, que torna incapaz a manutenção das trocas gasosas de forma espontânea pelo doente. No Esquema 1 são enumeradas devidamente as *guidelines* da SSC para a VM em doentes com sépsis e choque séptico.

Esquema 1. *Guidelines* da SSC 2016 relativamente à ventilação mecânica em doentes com sépsis ou choque séptico.

VM segundo a SSC 2016			
Estratégias recomendadas ou sugeridas		Estratégias não recomendadas	Sem recomendação a favor ou contra
Recomendado	Sugerido		
Ventilação protetora, com V_t de 6 mL/Kg e pressão de <i>plateau</i> ≤ 30 cm H ₂ O	Valores de PEEP mais altos, em detrimento de valores mais baixos	Ventilação de alta frequência oscilatória (HFOV)	Ventilação mecânica não invasiva
Posicionamento em decúbito ventral (se $PaO_2/FiO_2 < 150$)	Manobras de recrutamento alveolar	Utilização de β -agonistas para a SDRA, na ausência de broncoespasmo	
Fluidoterapia conservativa (se não há evidências de hipoperfusão)	Bloqueadores neuromusculares (por período ≤ 48 horas e se $PaO_2/FiO_2 < 150$)	Utilização de cateter na artéria pulmonar	
Elevação da cabeceira da cama 30°-45° (limitar o risco de aspiração e PAV)			
Utilizar ensaios de respiração espontânea e protocolo para desmame da VM			
Minimização da sedação (contínua ou intermitente)			

Controlo da glicémia. Como referido anteriormente, associadas à sépsis vêm situações de hiperglicémia, resultantes da tentativa do organismo gerar energia. A SSC recomenda, assim, o controlo assíduo da glicémia em doentes com sépsis, definindo como indicador para insulinoaterapia a obtenção de valores de glicémia acima dos 180 mg/dL em duas medições consecutivas. O objetivo do tratamento, nestes casos, será um valor de glicémia ≤ 180 mg/dL. Para além disso, deve evitar tanto hiperglicémias, como hipoglicémias e grandes oscilações nos valores da glicémia. Ao longo da insulinoaterapia, medições da glicémia devem ser realizadas a cada 1-2 horas, sendo que, a partir do momento em que o nível da glicémia estabiliza (juntamente com a estabilização das taxas de infusão da insulina), as medições passarão a realizar-se de 4 em 4 horas (141). Os valores delineados advêm do ensaio clínico NICE-SUGAR, que detém o título do maior e mais sólido ensaio clínico baseado no controlo da glicémia, que os utilizou como critério para início e fim da terapêutica com insulina (168). É de extrema importância ter noção de que valores de glicémia medidos *bedside* estão sujeitos a

múltiplos fatores que influenciam a sua qualidade, pelo que devem ser interpretados com prudência (141).

Terapia de substituição renal. Da sépsis decorre a falha de múltiplos órgãos e os rins não são exceção. A insuficiência renal aguda a par da sépsis resulta no aumento considerável do risco de mortalidade e morbilidade para o doente, pelo que se torna inegável recorrer a terapia de substituição da função renal (169). Esta engloba diferentes técnicas para substituir a função de filtração dos rins, como a hemodiálise ou a hemofiltração (a diálise peritoneal não é referida pois não é habitual em contexto de UCI). As sugestões da SSC são a execução de terapia de substituição da função renal, quer contínua (ou seja, aproximadamente 24 horas por dia) quer intermitente (tipicamente 4 horas, 3-4 vezes por semana), em doentes com sépsis, dando especial preferência à estratégia contínua em situações de doentes hemodinamicamente instáveis (141).

Profilaxia venosa do tromboembolismo. As alterações microvasculares aliadas à hipercoagulabilidade, que tão bem caracterizam os doentes com sépsis, são a base para o risco aumentado de desenvolver trombose venosa profunda (TVP), que poderá evoluir para tromboembolismo venoso (TEV) e, consequentemente, embolia pulmonar (EP). A dinâmica entre estas condições pode ser interrompida se se atuar diretamente na causa, ou seja, impedindo que coágulos já existentes aumentem de tamanho e prevenindo a formação de novos coágulos. Para tal, recorreremos à administração de anticoagulantes. Assim, na ausência de contraindicações para a utilização de anticoagulantes, é recomendada a administração de heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) para profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV). Se não houver indicações em contrário, dá-se preferência à HBPM (141). O fundamento desta preferência baseia-se em diferentes estudos que compararam os dois anticoagulantes, tendo demonstrado que a HBPM, comparativamente à HNF, reduziu a incidência da TVP e PE em doentes em estado crítico (170,171). Para além disso, uma revisão sistemática verificou uma redução relevante no número de casos de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), a qual consiste na formação de agregados de plaquetas na presença de heparina, aquando da administração de HBPM relativamente à HNF (172). Outra estratégia que pode trazer benefícios, apesar das evidências serem fracas, é associar à terapêutica farmacológica medidas profiláticas mecânicas, sempre que possível. Além disso, quando a trombopprofilaxia farmacológica é contraindicada, sugere-se recorrer à profilaxia mecânica (141). As medidas mecânicas são a compressão pneumática intermitente (CPI) e as meias de compressão, que estimulam a circulação, impedindo a formação de trombos.

Profilaxia da úlcera de stress. As úlceras de *stress* estão muito associadas à admissão e internamento hospitalar e são bastante frequentes em doentes críticos. Assim, tanto situações de sépsis como de choque séptico surgem como fatores de risco para o desenvolvimento destas hemorragias gástricas. O que acontece é uma diminuição do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, consequência do choque, que origina uma série de complicações subsequentes, como incapacidade de neutralização do ácido gástrico, diminuição da produção de muco e PG's, diminuição da renovação celular da mucosa, entre outros fatores. Tudo junto culmina com a lesão da mucosa, designada, nestes casos, de úlcera de *stress*. Posto isto, é recomendada a profilaxia da úlcera de *stress* em doentes com fatores de risco para hemorragias gástricas, como

VM por um período superior a 48 horas, coagulopatia, doença hepática pré-existente ou falência de um grande número de órgãos (141,173,174). A SSC 2016 sugere a utilização ou de inibidores da bomba de prótons (PPIs) ou de antagonistas dos receptores da histamina-2 (H2RAs), não destacando primazia de uma classe de fármacos sobre outra. A escolha do fármaco deverá ser um processo individualizado. Curiosamente, um ensaio clínico muito recente (SUP-ICU) avaliou a eficácia da administração de pantoprazol (PPI) em doentes em risco de hemorragia gástrica, tendo concluído não haver diferenças na mortalidade aos 90 dias no grupo de doentes sob tratamento e no grupo placebo. No entanto, uma análise *post-hoc* deste ensaio clínico observou uma maior mortalidade aos 90 dias, bem como um maior número de dias sem cuidados de suporte nos doentes a tomar pantoprazol, comparativamente ao placebo (175,176). Podemos concluir, então, que este ensaio surge como um impulso para futuras investigações.

6. SDRA e progressão para choque séptico

As infeções em contexto de UCI estão intimamente relacionadas com as preocupantes estatísticas referentes à morbilidade e mortalidade que se verificam nestes serviços. Curiosamente, os estudos epidemiológicos realizados em UCI verificaram que o foco de infeção mais comum é, precisamente, nos pulmões (177). Um estudo europeu de grandes dimensões designado EPIC (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) documentou a alta prevalência de infeções adquiridas nas UCI, dando relevância a casos de pneumonia e infeções do trato respiratório inferior (que representaram mais de 50% do total de casos de infeções nas UCI). Além disso, o estudo veio solidificar a importância de fatores de risco destas infeções, a saber: a duração da permanência na UCI, a cateterização tanto venosa e arterial como urinária, e a necessidade de ventilação mecânica (178).

A mortalidade associada à SDRA é maioritariamente devida à sépsis e/ou choque séptico que ocorrem concomitantemente, e não apenas à falência respiratória (179). Para além disso, a gravidade da disfunção orgânica, ou seja, o maior número de órgãos afetados, está diretamente relacionado com o risco de morte (180). A disfunção de órgãos extra-pulmonares na SDRA pode ocorrer devido à condição ou patologia pré-existente subjacente à SDRA, ao próprio tratamento da SDRA e intervenções que este requer, ou, ainda, por via dos mesmos mecanismos inflamatórios que ocorrem na SDRA. (179).

As intervenções imprescindíveis para a estabilização dos doentes com SDRA em contexto de UCI, como a VM e a cateterização, erguem-se como portas de entrada para microrganismos e, consequentemente, infeções nosocomiais que, se não controladas, naturalmente evoluem para casos de bacteriemia e, posteriormente, choque séptico com falência multiorgânica. Os mecanismos que tornam a VM um fator indutor da disfunção multiorgânica são o facto de permitir a saída de citocinas do local onde foram produzidas, bem como a translocação de bactérias presentes nos pulmões para a corrente sanguínea (181). Para além disso, a cateterização em doentes em UCI apresenta como complicação secundária mais comum infeções nosocomiais da corrente sanguínea, aumentando a mortalidade e morbilidade hospitalares, bem como os custos associados aos cuidados de saúde (182)

7. Abordagem translacional

7.1 Terapias farmacológicas emergentes

Uma série de novas opções terapêuticas farmacológicas para a SDRA estão, atualmente, em investigação.

Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). O GM-CSF é crucial para a maturação dos macrófagos alveolares e para o crescimento e sobrevivência das células epiteliais alveolares, estimulando, portanto, a resposta anti-inflamatória e resolução da SDRA. Estudos em animais mostraram benefício na sua utilização, limitando a lesão epitelial e conservando a função fagocítica dos macrófagos. Contudo, um ensaio clínico de fase 2 utilizando GM-CSF humano recombinante contrariou estes resultados já que, apesar de não ter ocorrido um impacto negativo nos *outcomes* analisados, também não houve melhorias nestes (183). Um ensaio clínico de fase 2 está a decorrer neste momento, contrapondo a inalação de placebo com a inalação de GM-CSF humano recombinante, durante 3 dias (NCT02595060).

Vitamina C. A vitamina C ou ácido ascórbico, conhecida pelo seu poder antioxidante, foi, anteriormente, relacionada com a fisiopatologia da sépsis. Foi estabelecida uma relação entre a diminuição da sua concentração e um aumento da falência multiorgânica e, consequentemente, da mortalidade. Assim sendo, em modelos animais de sépsis já foi comprovado que a administração de ácido ascórbico (AsA) atenua as respostas pró-inflamatória e pró-coagulante e aumenta a sobrevivência (84,184). À luz destes dados, os interesses começaram a apontar para a investigação do efeito do AsA na lesão pulmonar induzida pela sépsis. Estudos em ratinhos foram encabeçados e os resultados ditaram que o AsA inibiu a ativação do NF- κ B, abrandou a cascata de citocinas pró-inflamatórias e, ainda, impulsionou a *clearance* do edema alveolar (185). Decorre, no momento, um ensaio clínico de fase 2, CITRIS-ALI (NCT02106975), que estuda o potencial do AsA na reversão ou interrupção da lesão aguda do pulmão induzida por sépsis. O grupo de investigação liderou os ensaios de fase I, os quais revelaram segurança na administração de doses elevadas de AsA por via intravenosa em doentes com sépsis (186,187). Os resultados são aguardados, na esperança de que tragam evidências acerca da eficácia terapêutica da AsA na lesão aguda do pulmão.

Vitamina D. Ao mesmo tempo, também a vitamina D é fonte de investigação. Familiarizada pelo seu papel na homeostase do cálcio e metabolismo ósseo, foi recentemente que se realçou o seu papel modulador da inflamação. A vitamina D tem a capacidade de regular a produção de citocinas pelos monócitos, pelo que os seus níveis fisiológicos têm o poder de modular a atividade inflamatória (84,188). O ensaio clínico VIOLET, de fase 3, está a ser realizado, avaliando o efeito da administração precoce de vitamina D3 (colecalfiferol) em altas doses na redução da mortalidade e morbilidade em doentes com deficiência de vitamina D e em alto risco de desenvolver SDRA, em comparação com placebo (NCT03096314).

Interferão- β (IFN- β). O IFN- β é uma citocina imunomoduladora e está envolvido no estabelecimento da integridade da membrana endotelial, mediante a estimulação da enzima CD73 e consequente produção de adenosina. Como tal, demonstrou-se que a terapêutica com IFN- β é capaz de repor as alterações na permeabilidade vascular *in vivo* em animais, e inibir a

saída do fluido vascular em culturas de células endoteliais pulmonares humanas (189). Para além disso, já foi evidenciada a boa tolerabilidade e eficácia na redução da mortalidade do IFN- β humano recombinante (FP-1201) num ensaio clínico *open-label* de fase 1 em doentes com SDRA (190). E, mesmo sendo importante transpor estes resultados em ensaios clínicos de larga escala, o FP-1201 não deixa de ser um candidato incisivo ao tratamento da SDRA. Na sequência destes conhecimentos, procede-se, atualmente, a um ensaio clínico de fase 3 (INTEREST), que testa a segurança e eficácia do IFN- β humano recombinante, FP-1201-lyo, comparativamente a placebo em adultos com SDRA moderada a grave (191). Os *outcomes* primários são a mortalidade e os dias sem ventilação assistida ao fim de 28 dias. Apesar de os resultados deste ensaio ainda não terem sido publicados, a Faron Pharmaceuticals Ltd anunciou que o ensaio clínico INTEREST não alcançou os resultados esperados relativamente aos *outcomes* estudados, mostrando-se surpresos e desiludidos.

Inibidores do fator tecidual (TF). A importância da posição assumida pela cascata de coagulação e sua interação com a via inflamatória na SDRA levou a que investigadores se concentrassem em estratégias anticoagulantes, como o caso da APC e do fator VIIa, acima referidos. O fator tecidual (TF), expresso nas células subendoteliais da vasculatura, é o principal implicado na ativação localizada da via externa da cascata de coagulação nos pulmões. Aquando da lesão endotelial subjacente a condições como a SDRA, o TF fica exposto e permite a ligação do fator VIIa (FVIIa), formando um complexo que leva à formação de trombina e deposição de fibrina. Adicionalmente, a expressão do TF também se pode dar em monócitos. Estas vias de sinalização impulsionam a inflamação mediada por citocinas. Os níveis plasmáticos de TF encontram-se aumentados em casos de sépsis e lesão aguda do pulmão/SDRA e estão associados a maior mortalidade e necessidade de VM (84,192). Bloquear a ação do TF formulou-se como um possível meio para reverter a lesão associada a casos de sépsis e SDRA. Tal hipótese foi provada por um estudo pré-clínico realizado em babuínos tratados com o ATL-836, um anticorpo anti-TF (193). Seguiu-se um ensaio clínico de fase 1 que testou este anticorpo em adultos com SDRA, a receber VM e com suspeita de infeção ou infeção diagnosticada. O ensaio demonstrou haver intervalo de doses de ATL-836 bem toleradas e com capacidade de inibir os níveis elevados de TF no sangue de doentes com SDRA (192). Aguardam-se, atualmente, os resultados de um ensaio clínico de fase 2, que se foca na avaliação da eficácia do ATL-836 em doentes com SDRA induzida por sépsis. (NCT00879606).

Heparina. No mesmo racional, a heparina ganhou interesse pelo seu conhecido efeito anticoagulante, reduzindo a deposição de fibrina no ambiente alveolar. Para além disso, e como foi demonstrado em diferentes estudos, o fármaco tem vantagens sobre outros *outcomes*, tais como diminuição da ativação leucocitária e do edema pulmonar. Um ensaio clínico utilizando heparina nebulizada (que favorece a sua ação a nível do sistema respiratório e evita hemorragias sistémicas) avaliou se esta é sinónimo de benefícios para a função pulmonar em doentes com suspeitas de necessidade de VM. Este ensaio, mesmo sendo de pequena escala, verificou que a heparina beneficiou os doentes relativamente ao número de dias sem VM (194). De momento decorre um ensaio clínico de fase 2 na Austrália, que pretende testar a heparina nebulizada em doentes com alto risco de desenvolver SDRA. (ACTRN12612000418875)

Insulina. Embora seja a sua função mais aparente e vulgarizada, a insulina faz-se valer de outras finalidades para além do controlo dos níveis de glicémia. É utilizada na gestão da hiperglicémia derivada do *stress* nas UCI, problema que surge frequentemente em doentes críticos e o qual está associado a piores *outcomes* para o doente (195). Para além disso, a insulina regula a produção de NO, tem um efeito anti-inflamatório ao inibir a ativação do NF- κ B, e inibe a formação de ROS (196). Múltiplos estudos já foram feitos a respeito da utilização da insulina nas UCI, embora algum debate persista. Foram demonstradas vantagens na utilização de um tratamento intensivo de insulina (IIT), via intravenosa, quanto à mortalidade e morbilidade dos doentes (197). Outro estudo veio, posteriormente, definir o melhor momento para administração do IIT, sendo este nas primeiras 48h de admissão na UCI (195). Atualmente tem lugar um ensaio clínico de fase 2 que avalia se infusões do IIT nas primeiras 48h após admissão na UCI previnem o desenvolvimento de SDRA em doentes hospitalizados, com altos níveis de glicémia e infeções graves. Os resultados finais ainda não foram publicados. No entanto já há informação relativa ao *outcome* secundário, o Lung Injury Score (LIS), que quantifica a gravidade da lesão pulmonar, não tendo havido diferença significativa entre o grupo de tratamento e o controlo. (NCT00605696).

Inibidor da elastase neutrofílica (NE). A NE é um componente presente nas NETs, formadas aquando do recrutamento de neutrófilos, e necessário para a sua atividade. Possui capacidades antimicrobianas, modula a inflamação e, ainda, a reorganização dos tecidos. Os níveis no BALF e os níveis plasmáticos da NE encontram-se elevados na SDRA, estando, também, relacionados com a gravidade da lesão (198,199). Ensaio clínico de pequena escala e ensaios pré-clínicos já avaliaram a utilização de inibidores da NE (endógenos e sintéticos) na SDRA/lesão aguda do pulmão e demonstraram um efeito valioso destes fármacos na resposta inflamatória. O Sivelestat, um inibidor da NE, mostrou-se vantajoso em doentes com SDRA em vários estudos retrospectivos e *open-label*, tendo aumentado os dias sem VM e a sobrevivência ao final de 180 dias. Outros estudos notaram benefícios na administração do Sivelestat em situações específicas, como na prevenção da lesão aguda do pulmão após esofagectomia e lesão por aspiração. Contudo, uma meta-análise de oito ensaios clínicos realizada em 2010 demonstrou não haver diferenças na mortalidade ou nos dias sem VM no tratamento da SDRA (200). Em 2014, uma análise *post hoc* do estudo *PiCCo Pulmonary Edema*, realizado no Japão, concluiu que, mesmo não havendo alteração na mortalidade com a administração do Sivelestat, este fármaco aumentou o número de dias sem VM em doentes com elevados níveis de água pulmonar extravascular (EVLW), *i.e.*, maior edema pulmonar (201). Mais estudos são necessários para comprovar estes resultados. A Ulinastatina, outro inibidor da NE, também já foi testada. Em animais teve resultados positivos, diminuindo as citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, e, ao mesmo tempo, aumentando os níveis de citocinas anti-inflamatórias, IL-10 e IL-13 (202). Uma meta-análise de 29 ensaios clínicos que tiveram lugar na China demonstrou melhorias na oxigenação, diminuição da mortalidade e duração da permanência na UCI em doentes tratados com Ulinastatina. Contudo, estes resultados foram de fraca qualidade e não houve dados quanto à segurança (203). Decorre, atualmente, um ensaio clínico de fase 2 que avalia o efeito e segurança da Ulinastatina quando adicionada ao tratamento convencional da SDRA. (NCT02895191). Para além disso, está em fase de

recrutamento outro ensaio clínico centrado na administração de Ulinastatina para prevenção da SDRA. (NCT03089957)

Dilmapimod. O Dilmapimod é um novo inibidor da p38 MAP quinase. As vias de sinalização da MAP quinase são grandes responsáveis pela regulação da síntese de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α . No entanto, a ativação da MAP quinase requer a sua fosforilação, pelo que o mecanismo de ação do Dilmapimod é, exatamente, o bloqueio desta fosforilação (204). A inibição da p38 MAP quinase evidenciou mitigar a gravidade da lesão inflamatória induzida por pancreatite e queimadura em modelos animais (204,205). Em 2015 foi publicado um ensaio clínico de fase 2 que testou a segurança e atividade anti-inflamatória do Dilmapimod em doentes que sofreram trauma grave e em risco de apresentar SDRA. Fruto deste estudo pôde concluir-se que o Dilmapimod foi bem tolerado pelos doentes, sendo que o estudo farmacocinético verificou que a infusão contínua de 10mg do fármaco durante 24 horas foi o regime que se apresentou mais benéfico. No entanto, relativamente à capacidade de prevenção da SDRA (a qual não foi considerada como *endpoint* primário), e apesar de ter sido maior em doentes sob tratamento, verifica-se que mais estudos são necessários para validar estas evidências (206). De momento, não há conhecimento de ensaios clínicos futuros relativos ao estudo do Dilmapimod.

A Tabela 6 resume os ensaios clínicos acima referidos. Como podemos constatar, muitos são os esforços no sentido de colmatar a falta de tratamento para a SDRA. São várias as novas terapêuticas em estudo, incidindo em diferentes fases da patologia, nas quais se depositam as esperanças de obter uma solução viável para a SDRA.

7.2 Terapia celular

Face à ineficiência de todas as terapias farmacológicas estudadas, e dada a necessidade urgente de um tratamento para a SDRA, os interesses voltaram-se para a terapia celular e esta ergueu-se como uma opção ideal. Para tal, recorre-se a células estaminais mesenquimatosas (MSCs), as quais podem ter origem em diferentes tecidos como a placenta, o cordão umbilical, o tecido adiposo e a medula óssea. As MSCs são células multipotentes, com capacidade de se autorrenovarem e de se diferenciarem em células de outras linhagens. À luz dos primeiros estudos realizados com terapia celular, acreditava-se que as células diferenciadas intervínham essencialmente via substituição e renovação das células lesadas. Porém, a ideia de que este seria o fundamento do seu mecanismo de ação foi alterada posteriormente, tendo-lhes sido atribuídas outras competências na ordem da imunomodulação, ação antibacteriana e anti-inflamatória (15,207,208). Diversas são as vias fisiopatológicas da SDRA nas quais as MSCs se manifestam. Regulam tanto a via pró-inflamatória como a anti-inflamatória, reduzindo e aumentando, respetivamente, os níveis das citocinas que intervêm em cada uma delas. A nível da ação dos neutrófilos, as MSCs vão mitigar a sua transmigração e a formação das NETs, ao mesmo tempo que estimulam a fagocitose mediada pelos neutrófilos, diminuindo, portanto, a carga bacteriana. As MSCs têm, ainda, a capacidade de induzir a diferenciação dos macrófagos para o fenótipo M2 via estimulação da PGE₂, promovendo a resolução da inflamação. Para além disso, atuam suprimindo a resposta mediada por linfócitos T, preservam a função da barreira epitelial-endotelial, induzem a *clearance* do edema pulmonar ao interferir com os canais de sódio, e têm efeito anti-apoptótico sobre os neutrófilos (15,208).

Tabela 6. Estado da arte relativamente às terapias farmacológicas emergentes para a SDRA.

Terapêutica	Mecanismo Ação	Estudos pré-clínicos	Ensaaios clínicos anteriores	Ensaaios clínicos a decorrer
GM-CSF	Maturação dos macrófagos e crescimento epitelial	Benefício	EC fase 2 - não demonstrou benefício	Fase 2
Vitamina C	Atenua resposta pró-inflamatória e pró-coagulante	Benefício	EC fase 1 – revelou segurança na administração de Vitamina C em doentes com sépsis	Fase 2 (lesão pulmonar induzida por sépsis)
Vitamina D	Regula a produção de citocinas pelos macrófagos	Benefício		Fase 3 (em doentes em risco de SDRA)
IFN- β	Imunomodulador, repõe integridade da membrana endotelial	Benefício		Fase 3
Inibidor TF (ATL-836)	Inibição da inflamação e da ativação da coagulação	Benefício	EC fase 1 – inibidor do TF seguro e capaz de diminuir níveis de TF no sangue	Fase 2 (doentes com SDRA induzida por sépsis)
Heparina	Efeito anticoagulante, diminuição da deposição de fibrina, do edema e da ativação leucocitária		EC – aumentou o número de dias sem VM	Fase 2
Insulina	Controlo da glicémia, diminuição do NF- κ B, regulação do NO e inibição dos ROS			Fase 2 (IIT nas primeiras 48h para prevenção da SDRA)
Inibidores da NE	Propriedades anti-microbianas, modulação da inflamação, reorganização dos tecidos	Benefício		Fase 3 (avaliação segurança e eficácia da Ulinastatina para tratamento da SDRA); EC em fase de recrutamento
Dilmapidom	Regula síntese citocinas pró-inflamatórias	Benefício (na lesão inflamatória derivada de pancreatite e queimadura)	EC fase 2 – bem tolerado	

Diferentes estudos pré-clínicos e estudos *ex vivo* em pulmões humanos perfundidos suportam o potencial terapêutico das MSCs na SDRA, com benefícios em diferentes *outcomes*

reportados. Os ensaios clínicos que abordam a segurança e eficácia da terapêutica com MSCs estão referidos na Tabela 7. A maioria são ensaios clínicos em fases iniciais que se focam em estabelecer a segurança desta terapêutica. Futuramente, estes passarão a ensaios clínicos dirigidos aos *outcomes* respiratórios (207). Constatase que são poucos os ensaios clínicos que abordam a terapia celular baseada em MSCs para o contexto das UCI. Como tal, mais estudos têm de se unir para a translação desta estratégia terapêutica. No entanto, algumas limitações se impõem, como a falta de fundos para a realização dos ensaios clínicos e a necessidade de dados como a segurança do fármaco, ou, ainda, a origem das MSCs (209). Apesar dos resultados encorajadores, resta ainda um longo caminho até as MSCs serem uma terapia viável, ‘*off the shelf*’, e de baixo custo, o que se aproxima de ser uma terapia ideal.

Tabela 7. Ensaios clínicos referentes à segurança e eficácia das MSCs como terapêutica para a SDRA. [Adaptado de (15)]

Título do ensaio e identificação do ensaio clínico	Tipo e identificação do ensaio clínico	Tipo de células utilizadas	País e Data	Estado do ensaio clínico/ Resultados principais
<i>Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells in Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Fase 1b NCT01902082	MSCs do tecido adiposo	China; Junho 2014	Ensaio clínico completo: MSCs foram bem toleradas, sem efeitos adversos associados
<i>Mesenchymal Stem (Stromal) Cells for Treatment of ARDS: A Phase 1 Clinical Trial (START)</i>	Fase 1b NCT01775774	MSCs derivadas da medula óssea	EUA; Fevereiro 2015	Ensaio clínico completo: doses de hMSCs toleradas, sem efeitos adversos associados
<i>Treatment of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome With Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cells</i>	Fase 1 NCT02215811	MSCs alogénicas, derivadas da medula óssea	Suécia; Dezembro 2015	Sem resultados publicados
<i>Human-umbilical-cord-derived mesenchymal stem cell therapy in acute lung injury (UCMSC-ALI)</i>	Fase 1/2 NCT02444455	MSCs do cordão umbilical	China; Dezembro 2017	Sem resultados publicados
<i>Human mesenchymal stem cells for ARDS (START-2)</i>	Fase 2a NCT02097641	MSCs alogénicas, derivadas da medula óssea	EUA; Fevereiro 2018	Ensaio clínico completo: MSCs bem toleradas, sem efeitos adversos associados
<i>A phase 1/2 study to assess MultiStem therapy in ARDS (MUST-ARDS)</i>	Fase 1/2 NCT02611609	MSCs da medula óssea	EUA/Reino Unido	Ensaio clínico a decorrer Data de final prevista: Setembro 2019
<i>Mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment of ARDS (ARDS) in stem cell transplant patients</i>	Fase 2 NCT02804945	MSCs alogénicas, derivadas da medula óssea	EUA	Ensaio clínico a decorrer Data de final prevista: Fevereiro 2020

7.3 Terapia genética

A terapia genética pode não parecer, à primeira vista, uma terapia viável para a SDRA, visto que a intervenção da componente genética nesta condição não é algo que, por um lado, seja concretamente conhecido, e, por outro, seja linear, implicando um gene ou uma via genética

apenas. Contudo, através de muita investigação, é possível que novas oportunidades genéticas venham desmascarar biomarcadores da SDRA, melhorar a capacidade de ter um prognóstico para doentes em risco de desenvolver SDRA, e, ainda, permitir definir subgrupos de doentes com maior probabilidade de responder a tratamentos direcionados. Assim, uma prevenção e terapêutica mais personalizada e exata pode desenhar-se como uma futura esperança para os próximos anos de investigação na SDRA. A heterogeneidade fisiopatológica e clínica da SDRA apresenta-se como uma das várias dificuldades para estudos genéticos, já que torna necessário genotipar ou sequenciar grandes populações, de forma a aumentar o poder estatístico dos estudos. Por outro lado, esta heterogeneidade pode ser favorável no sentido em que permite identificar subgrupos de doentes com variáveis genéticas únicas e associá-las a diferentes condições clínicas, *outcomes* e prognósticos. Assim, é importante que, à medida que descobertas de novas terapêuticas ou mecanismos da SDRA são feitas, se faça o estudo do ADN e RNA (210). Importa sublinhar que, em 2012, a SDRA passou a integrar estudos de associação genética (GWAS) com um estudo que contou com colaborações de várias entidades e que incluiu 800 casos de SDRA associados a trauma. Este resultou na identificação do gene PPF1A1 como candidato à associação com a lesão pulmonar derivada de trauma (211).

8. Conclusão

Desde a sua primeira descrição que a SDRA tem sido alvo de grande investigação, não só no que toca à sua fisiopatologia, mas também no que se refere a novas abordagens para o seu tratamento. Prova disso é a redução da mortalidade associada à SDRA que se tem vindo a verificar, fruto do estabelecimento de estratégias como a ventilação mecânica protetora, o posicionamento em decúbito ventral, a fluidoterapia restritiva e a administração de bloqueadores neuromusculares.

No entanto, as terapias farmacológicas até hoje estudadas não demonstraram sucesso, assumindo-se como um desafio que persiste. Tal facto poderá dever-se à heterogeneidade que se verifica entre casos de SDRA, com grandes variações relativamente aos fatores de risco, comorbilidades, gravidade e aspetos clínicos nos vários doentes. Esta complexidade de fenótipos e manifestações clínicas da SDRA apresenta-se, provavelmente, como motivo para a falta de sucesso de terapias farmacológicas em ensaios clínicos, já que molda a resposta do doente a determinado fármaco. Posto isto, é importante que se estabeleçam subgrupos da SDRA, de forma a tornar possível a seleção de doentes que beneficiem de certo tratamento farmacológico para os respetivos ensaios clínicos.

Assim, enquanto se aguardam os resultados dos múltiplos ensaios clínicos que decorrem atualmente, perspetivas futuras devem apontar para um melhor *design* clínico dos ensaios clínicos, com o intuito de otimizar a probabilidade de um dado tratamento farmacológico ser benéfico para um subgrupo de SDRA. De forma a minimizar esta heterogeneidade, critérios biológicos, fisiológicos e radiográficos devem fundamentar a seleção de doentes para os ensaios clínicos. Para além disso, uma aposta crescente em terapias preventivas da SDRA, assim como tratamentos precoces no decorrer da síndrome, surgem como excelentes oportunidades para diminuir a necessidade de recorrer à ventilação mecânica e intubação endotraqueal, as quais são um dos principais fatores que predis põem para a disfunção multiorgânica.

Bibliografia

1. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest*. 2007;131(2):554–62.
2. Klein KU, Wohlrab P, Kraft F, Tretter V, Ullrich R, Markstaller K. Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome. *F1000Research*. 2018;7(0):1–11.
3. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2731–40.
4. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(7):698–710.
5. Dries DJ. ARDS: From Syndrome to Disease: Prevention and Genomics. *Air Med J*. 2019;38(1):7–9.
6. Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(12):1021–9.
7. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007;369(9572):1553–64.
8. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):788–800.
9. Suchyta MR, Elliott CG, Jensen RL, Crapo RO. Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors. *Respiration*. 1993;60(2):103–8.
10. Margaret S. Herridge, M.D. MPH, Angela M. Cheung, M.D. PD, Catherine M. Tansey MS, Andrea Matte-Martyn BS, Natalia Diaz-Granados, B.Sc., Fatma Al-Saidi MD, Andrew B. Cooper MD, et al. One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;1597–607.
11. David G. Ashbaugh MD, D. Boyd Bigelow MD, Thomas L. Petty MD, Bernard E. Levine MD. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;106(3):497–501.
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):225–32.
13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.
14. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(4):319–27.

15. Horie S, Gonzalez HE, Laffey JG, Masterson CH. Cell therapy in acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis.* 2018;10(9):5607–20.
16. Kim WY, Hong SB. Sepsis and acute respiratory distress syndrome: Recent update. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016;79(2):53–7.
17. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight.* 2019;4(2).
18. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA, Osorio O, Neuberger M. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest.* 1991;88(3):864–75.
19. Lorraine B. Ware, M.D., and Micheal A. Matthay MD. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2000;
20. Herwig MC, Müller KM, Müller AM. Endothelial VE-cadherin expression in human lungs. *Pathol Res Pract.* 2008;204(10):725–30.
21. Herwig MC, Tsokos M, Hermanns MI, Kirkpatrick CJ, Müller AM. Vascular endothelial cadherin expression in lung specimens of patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome and endothelial cell cultures. *Pathobiology.* 2013;80(5):245–51.
22. Schulte D, Küppers V, Dartsch N, Broermann A, Li H, Zarbock A, et al. Stabilizing the VE-cadherin–catenin complex blocks leukocyte extravasation and vascular permeability. *EMBO J.* 2011;30(20):4157–70.
23. Vestweber D, Winderlich M, Cagna G, Nottebaum AF. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player. *Trends Cell Biol.* 2009;19(1):8–15.
24. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signals on the path to autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2013;249(1):158–75.
25. Song C, Li H, Li Y, Dai M, Zhang L, Liu S, et al. NETs promote ALI/ARDS inflammation by regulating alveolar macrophage polarization. *Exp Cell Res.* 2019;(March).
26. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(8).
27. Herold S, Mayer K, Lohmeyer J. Acute lung injury: How macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair. *Front Immunol.* 2011;2(NOV):1–13.
28. Ley AZ and K. The role of platelets in ALI. *Front Biosci.* 2010;1(2):150–8.
29. Bloom J, Sun S, Al-Abed Y. MIF, a controversial cytokine: a review of structural features, challenges, and opportunities for drug development. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(12):1463–75.
30. Wu G, Sun Y, Wang K, Chen Z, Wang X, Chang F, et al. Relationship between elevated soluble CD74 and severity of experimental and clinical ALI/ARDS. *Sci Rep.*

2016;6(February):1–20.

31. Yadav H, Kor DJ. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(9):L915–23.
32. Kaplan JM. Neutrophil extracellular traps (NETs): Double-edged swords of innate immunity. 2013;189(6):2689–95.
33. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in Lung Biology. *Annu Rev Physiol*. 2013;75(1):569–91.
34. Singbartl K, Forlow SB, Ley K. Platelet, but not endothelial, P-selectin is critical for neutrophil-mediated acute postischemic renal failure. *FASEB J*. 2001;15(13):2337–44.
35. Alexander Zarbock KS, Ley and K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3211–9.
36. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med*. 2007;13(4):463–9.
37. Ferluga M, Lucangelo U, Blanch L. Dead space in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2018;6(19):388–388.
38. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med*. 1992;92(6 SUPPL. 1):39–43.
39. Fitzgerald M, McAuley DF, Matthay M. Is there a need for emerging drugs for the acute respiratory distress syndrome? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;19(3):323–8.
40. Nasim R, Sukhal S, Ramakrishna H. Management Strategies for Severe and Refractory Acute Respiratory Distress Syndrome: Where Do We Stand in 2018? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;000:1–6.
41. ARDS Network. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for ALI and the ARDS. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
42. J. Villar, J. Blanco, H. Zhang ASS. Ventilator-induced lung injury and sepsis: two sides of the same coin? *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126–36.
43. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
44. Neto AS, Jaber S. What’s new in mechanical ventilation in patients without ARDS: lessons from the ARDS literature. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):787–9.
45. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126–36.
46. Oeckler RA, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury: A search for better

- therapeutic targets. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1216–26.
47. Review H, Concepts KP, Patients V. 2004 Donald F Egan Memorial Lecture. *Evolution* (N Y). 2005;646–59.
 48. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, Ouellette DR, Schmidt GA, Truwit JD, et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults rehabilitation protocols, ventilator liberation protocols, and cuff leak tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):120–33.
 49. Pagani L, Afshari A, Harbarth S. Year in review 2010: Critical Care - infection. *Crit Care*. 2011;15(6):1–6.
 50. Boles J-M, Bionc J, Et A. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(9):74–97.
 51. Shah FA, Girard TD, Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome-time to wake up. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(1):45–51.
 52. Jeremy Bourenne, Sami Hraiech, Antoine Roch, Marc Gainnier, Laurent Papazian J-MF. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017;31(2):177–9.
 53. Rittayamai N, Brochard L. What's new in ARDS (clinical studies). *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1731–3.
 54. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
 55. Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med*. 2017;5(6):524–34.
 56. Laurent Papazian, M.D., Ph.D., Jean-Marie Forel, M.D., Arnaud Gacouin, M.D., Christine Penot-Ragon PD, Gilles Perrin, M.D., Anderson Loundou, Ph.D., Samir Jaber, M.D., Ph.D., Jean-Michel Arnal, M.D., Didier Perez MD, Jean-Marie Seghboyan, M.D., Jean-Michel Constantin, M.D., Ph.D., Pierre Courant, M.D., Jean-Yves Lefrant, M.D. PD, Claude Guérin, M.D., Ph.D., Gwenaél Prat, M.D., Sophie Morange, M.D., and Antoine Roch, M.D. PD, Investigators for the AS. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487–98.
 57. Arthur S. Slutsky MD. Neuromuscular Blocking Agents in ARDS. *N Engl J Med*. 2010;
 58. Huang DT, Angus DC, Moss M, Thompson BT, Ferguson ND, Ginde A, et al. Design and rationale of the reevaluation of systemic early neuromuscular blockade trial for acute respiratory distress syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(1):124–33.
 59. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, et al. CESAR: Conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:1–13.

60. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965–75.
61. Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davies A, Brett SJ, McAuley DF, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Crit Care*. 2014;18(3):1–11.
62. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):847–56.
63. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):806–13.
64. Nanchal RS, Truitt JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research*. 2018;7(0):1–9.
65. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327–336+411.
66. &NA;Alain Mercat M, Jean-Christophe M. Richard M, Bruno Vielle M, Samir Jaber M, David Osman M, Jean-Luc Diehl M, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Surv Anesthesiol*. 2008;52(6):272–3.
67. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;299(6):637–45.
68. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NK, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation Response to PEEP Predicts Mortality in ARDS: A Secondary Analysis of the LOVS and ExPress Trials. *Am Thorac Soc*. 2014;v(617):1–36.
69. Network AC. Mechanical Ventilation Protocol Summary.
70. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–75.
71. Santos RS. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way. *World J Crit Care Med*. 2015;4(4):278.
72. Matthay MA, Folkesson HG, Vereman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 1996;270(4 14-4).
73. M. J. BROWN, R. E. OLVER, C. A. RAMSDEN LBSA, WALTERS D V. Effects of

adrenaline and spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. 1983;137–52.

74. Saldías FJ, Comellas A, Ridge KM, Lecuona E, Sznajder JI. Isoproterenol improves ability of lung to clear edema in rats exposed to hyperoxia. *J Appl Physiol*. 1999;87(1):30–5.
75. Lasnier JM, Wangenstein OD, Schmitz LS, Gross CR, Ingbar DH. Terbutaline stimulates alveolar fluid resorption in hyperoxic lung injury. *J Appl Physiol*. 1996;81(4):1723–9.
76. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The β -agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(3):281–7.
77. Smith FG, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9812):229–35.
78. Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β 2-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):561–8.
79. Singh B, Tiwari AK, Singh K, Singh SK, Ahmed A, Erwin PJ, et al. β 2 agonist for the treatment of acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2014;59(2):288–96.
80. Borok Z, Hami A, Danto SI, Lubman RL, Kim KJ, Crandall ED. Effects of EGF on alveolar epithelial junctional permeability and active sodium transport. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 1996;270(4):14–4.
81. McAuley DF, Cross LM, Hamid U, Gardner E, Elborn JS, Cullen KM, et al. Keratinocyte growth factor for the treatment of the acute respiratory distress syndrome (KARE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(6):484–91.
82. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: A new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011;3(88):1–6.
83. Shea BS, Brooks SF, Fontaine BA, Chun J, Luster AD, Tager AM. Prolonged exposure to sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists exacerbates vascular leak, fibrosis, and mortality after lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(6):662–73.
84. Shaw TD, McAuley DF, O’Kane CM. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019;24(1):29–41.
85. Toner P, McAuley DF, Shyamsundar M. Aspirin as a potential treatment in sepsis or acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2015;19(1):1–9.
86. Hamid U, Krasnodembskaya A, Fitzgerald M, Shyamsundar M, Kissenpfennig A, Scott C, et al. Aspirin reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in human

models of ARDS. *Thorax*. 2017;72(11):971–80.

87. Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, et al. Effect of aspirin on development of ARDS in at-risk patients presenting to the emergency department the LIPS-a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(22):2406–14.
88. Yu H, Ni YN, Liang ZA, Liang BM, Wang Y. The effect of aspirin in preventing the acute respiratory distress syndrome/acute lung injury: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(8):1486–91.
89. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J AA. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Collab*. 2010;(8).
90. Artigas A, Camprubí-Rimblas M, Tantinyà N, Bringué J, Guillaumat-Prats R, Matthay MA. Inhalation therapies in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):1–10.
91. Fuller BM, Mohr NM, Skrupky L, Fowler S, Kollef MH, Carpenter CR. The use of inhaled prostaglandins in patients with ARDS: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147(6):1510–22.
92. R. M. Prewitt, L. D. H. Wood MD. Effect of sodium nitroprusside on cardiovascular function and pulmonary shunt in canine oleic acid pulmonary edema. 1981. p. 337–42.
93. Long W, Thompson T, Sundell H, Schumacher R, Volberg F, Guthrie R. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700- to 1350-gram infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1991;118(4 PART 1):595–605.
94. Hermon MM, Golej J, Burda G, Boigner H, Stoll E, Vergesslich K, et al. Surfactant therapy in infants and children: three years experience in a pediatric intensive care unit. *Shock*. 2001;17(4):247–51.
95. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truwit J, Conaway M, et al. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):657–65.
96. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(9):884–92.
97. Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2).
98. Douglas F. Willson, MD; Jonathon D. Truwit, MD, MBA; Mark R. Conaway P, Christine S. Traul, MD; Edmund E. Egan M. The Adult Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome (CARDS) Trial. *Chest*. 2015;1–48.
99. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness

- of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(1):62–8.
100. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1987;92(6):1032–6.
 101. Al. B et. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987;330(23):1639–44.
 102. The National Heart, Lung and BIARDS (ARDS), Network CT. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2006;1863–71.
 103. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 1998;280(2):159–65.
 104. Umberto Meduri G, Chinn AJ, Leeper K V., Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid Rescue Treatment of Progressive Fibroproliferation in Late ARDS. *Chest.* 1994;105(5):1516–27.
 105. Villar J, Belda J, Añón JM, Blanco J, Pérez-Méndez L, Ferrando C, et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):1–10.
 106. Festic E, Carr GE, Cartin-Ceba R, Hinds RF, Banner-Goodspeed V, Bansal V, et al. Randomized clinical trial of a combination of an inhaled corticosteroid and beta agonist in patients at risk of developing the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2017;45(5):798–805.
 107. Truwit JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2191–200.
 108. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(18):1695–703.
 109. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest.* 1997;112(1):164–72.
 110. Thompson BT. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2000;283(15):1995–2002.
 111. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, DeBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P. Enteral omega-3 fatty acid, γ -linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;306(14):1574–81.
 112. Liu KD, Levitt J, Zhuo H, Kallet RH, Brady S, Steingrub J, et al. Randomized clinical

- trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):618–23.
113. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1332–41.
 114. V. Marco Ranieri, M.D., B. Taylor Thompson, M.D., Philip S. Barie, M.D., M.B.A., Jean-François Dhainaut MD, Ivor S. Douglas, M.D., Simon Finfer, F.R.C.P., Bengt Gårdlund, M.D., John C. Marshall, M.D., Andrew Rhodes MD, Antonio Artigas, M.D., Ph.D., Didier Payen, M.D., Ph.D., Jyrki Tenhunen, M.D., Ph.D., Hussein R. Al-Khalidi PD, Vivian Thompson, M.P.H., Jonathan Janes, M.B., B.Ch., William L. Macias, M.D., Ph.D., Burkhard Vangerow MD, and Mark D. Williams, M.D. for the P-SSG. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2012;2001–15.
 115. Vincent JL, Artigas A, Petersen LC, Meyer C. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial assessing safety and efficacy of active site inactivated recombinant factor VIIa in subjects with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1874–80.
 116. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: Pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:1–20.
 117. Direccção Geral de Saúde. Atualização de Norma DGS: Via Verde Sépsis do Adulto. 2017;1–27.
 118. Centers for Disease Control and Prevention. Making Health Care Safer Problem : Sepsis is deadly when it's. *Centers Dis Control Prev*. 2016;(August):1–4.
 119. Committee M of the ACC. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. 1992.
 120. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801–10.
 121. Lee SM, An WS. New clinical criteria for septic shock: Serum lactate level as new emerging vital sign. *J Thorac Dis*. 2016;8(7):1388–90.
 122. Jain S. Sepsis: An Update on Current Practices in Diagnosis and Management. *Am J Med Sci*. 2018;356(3):277–86.
 123. James A. Russell MD. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006;248–75.
 124. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75–87.
 125. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019;7:205031211983504.

126. Calandra T, Echtenacher B, Le Roy D, Pugin J, Metz CN, Hültner L, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med*. 2000;6(2):164–70.
127. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885–91.
128. Charles A, Dinarello M. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines as Mediators in the Pathogenesis of Septic Shock. *Chest*. 1997;112(6 SUPPL.):339S-341S.
129. Ward PA, Gao H. Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response. *J Cell Mol Med*. 2009;13(10):4154–60.
130. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets - An updated view. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.
131. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(6):1–13.
132. Levy BD, Serhan CN. Resolution of Acute Inflammation In The Lung. *Annu Rev Physiol*. 2014;23(1):1–7.
133. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66–72.
134. Danielski LG, Giustina A Della, Badawy M, Barichello T, Quevedo J, Dal-Pizzol F, et al. Brain Barrier Breakdown as a Cause and Consequence of Neuroinflammation in Sepsis. *Mol Neurobiol*. 2017;55(2):1045–53.
135. Singer BH, Dickson RP, Denstaedt SJ, Newstead MW, Kim K, Falkowski NR, et al. Bacterial dissemination to the brain in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):747–56.
136. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state J. *J Diabetes Complications*. 2001;15(1):44–54.
137. Emanuel Rivers, M.D. MPH, Bryant Nguyen MD, Suzanne Havstad MA, Julie Ressler BS, Alexandria Muzzin BS, Bernhard Knoblich MD, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–77.
138. Investigators TP. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683–93.
139. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496–506.
140. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301–11.
141. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving

Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–377 p.

142. Surviving Sepsis Campaign. 3-Hour Bundle. Surviv Sepsis Campaign. 2012;
143. Surviving Sepsis Campaign. Sepsis: 6 Hour Bundle. Surviv Sepsis Campaign. 2013;
144. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997–1000.
145. Tigabu BM, Davari M, Kebriaeezadeh A, Mojtahedzadeh M. Fluid volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: A systematic review. *J Crit Care.* 2018;48(September 2017):153–9.
146. Lewis S, Pritchard M, Evans D, Butler A, Alderson P, Smith A, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(8):1–182.
147. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013;346(7900):1–12.
148. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1773–85.
149. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010;38(8):1651–64.
150. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):1–43.
151. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2016;45(5):454–9.
152. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):32–40.
153. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med.* 1977;3(2):47–53.
154. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):1–17.

155. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, Laviolle B, Lessard Y, Thomas R, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(5):381–8.
156. Djillali Annane M, Eric Bellissant M, Pierre-Edouard Bollaert M, Josef Briegel M, Marco Confalonieri M, Raffaele De Gaudio M, et al. Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. *Jama.* 2009;301(22):2362–75.
157. CL S, D A, D K, Al E. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2008;156–8.
158. Sligl WI, Milner, Jr. DA, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):93–101.
159. Annane D, Bellissant E, Pe B, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12).
160. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst ICC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(7):1220–34.
161. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interf Cytokine Res.* 1998;18(8):555–9.
162. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;288(22):2827–35.
163. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 1999;27(11):2346–50.
164. Howard L. Corwin MD, Andrew Gettinger MD, Timothy C. Fabian MD, Addison May MD, Ronald G. Pearl, M.D. PD, Stephen Heard MD, et al. Efficacy and Safety of Epoetin Alfa in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2007;609–19.
165. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409–17.
166. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381–91.
167. Donald M. Yealy MD, John A. Kellum MD, David T. Huang MD, Amber E. Barnato MD, Lisa A. Weissfeld PD, Francis Pike P., et al. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683–93.
168. Investigators TN-SS. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2009;360:609–19.

169. Schrier RW, Wang W. Mechanisms of disease: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-169+201.
170. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin Thromboprophylaxis in Medical-Surgical Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9).
171. Beitland S, Sandven I, Kjærvi LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1209–19.
172. Junqueira DRG, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
173. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):833–45.
174. Deborah J. Cook MD, Hugh D. Fuller MB, Gordon H. Guyatt MD, John G. Marshall MD, David Leasa MD, Richard Hall MD, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;331(8):481.
175. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2199–208.
176. Marker S, Perner A, Wetterslev J, Krag M, Lange T, Wise MP, et al. Pantoprazole prophylaxis in ICU patients with high severity of disease: a post hoc analysis of the placebo-controlled SUP-ICU trial. *Intensive Care Med*. 2019;
177. Vincent J, Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C. and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. 2009;302(21):2323–9.
178. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas Chanoin MH, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995;274(8):639–44.
179. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome. 2006;(September 2006):1–9.
180. Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: A comparison of two periods. *Eur Respir J*. 2012;40(3):589–95.
181. Dreyfuss D, Saumon G. From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med*. 1998;24(2):102–4.
182. Arvaniti K, Lathyris D, Blot S, Apostolidou-Kiouti F, Koulenti D, Haidich AB. Cumulative Evidence of Randomized Controlled and Observational Studies on Catheter-Related Infection Risk of Central Venous Catheter Insertion Site in ICU Patients: A

Pairwise and Network Meta-Analysis. Crit Care Med. 2017;45(4):e437–48.

183. Robert Paine III, Theodore J. Standiford, Ronald E. Dechert, Marc Moss GS, Martin, Andrew L. Rosenberg, Victor J. Thannickal, Ellen L. Burnham MB, Brown and RCH. A randomized trial of recombinant human GM-CSF for patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2012;40(1):90–7.
184. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, Thakkar JN, Voelkel NF, Fowler AA, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. Crit Care Med. 2011;39(6):1454–60.
185. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Wegelin JA, Brophy D, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol. 2012;303(1):20–33.
186. Alpha Berry Fowler M. Vitamin C Infusion for Treatment in Sepsis Induced Acute Lung Injury (CITRIS-ALI). 2017;
187. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. J Transl Med. 2014;12(1):1–10.
188. Yong Zhang, Donald Y. M. Leung, Brittany N. Richers, Yusen Liu LKR, David W. Riches and EG. Vitamin D Inhibits Monocyte/macrophage Pro-inflammatory Cytokine Production by Targeting Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase 1. J Immunol. 2012;23(1):1–7.
189. Kiss J, Yegutkin GG, Koskinen K, Savunen T, Jalkanen S, Salmi M. IFN- β protects from vascular leakage via up-regulation of CD73. Eur J Immunol. 2007;37(12):3334–8.
190. Bellingan G, Maksimow M, Howell DC, Stotz M, Beale R, Beatty M, et al. The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: An open-label study. Lancet Respir Med. 2014;2(2):98–107.
191. Bellingan G, Brealey D, Mancebo J, Mercat A, Patroniti N, Pettilä V, et al. Comparison of the efficacy and safety of FP-1201-lyo (intravenously administered recombinant human interferon beta-1a) and placebo in the treatment of patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome: Study protocol for a randomized co. Trials. 2017;18(1):1–9.
192. Morris PE, Steingrub JS, Huang BY, Tang S, Liu PM, Rhode PR, et al. A phase I study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of an antibody-based tissue factor antagonist in subjects with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. BMC Pulm Med. 2012;12(1):5.
193. Welty-Wolf KE, Carraway MS, Ortel TL, Ghio AJ, Idell S, Egan J, et al. Blockade of tissue factor-factor X binding attenuates sepsis-induced respiratory and renal failure. Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol. 2006;290(1).
194. Dixon B, Schultz MJ, Smith R, Fink JB, Santamaria JD, Campbell DJ. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: A

- randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(5):R180.
195. Gong, Shyoko Honiden, Atara Schultz, Shelly A. Im, David M. Nierman MN. Early versus late intravenous insulin administration in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;23(1):1–7.
 196. Shapiro H, Kagan I, Shalita-Chesner M, Singer J, Singer P. Inhaled aerosolized insulin: A “topical” anti-inflammatory treatment for acute lung injury and respiratory distress syndrome? *Inflammation*. 2010;33(5):315–9.
 197. Greet Van Den Berghe, M.D., PH.D., Pieter Wouters, M.SC., Frank Weekers, M.D., Charles Verwaest, M.D., Frans Bruyninckx, M.D., Miet Schetz, M.D., PH.D., Dirk Vlasselaers, M.D., Patrick Ferdinande, M.D., PH.D., Peter Lauwers, m.d., and Roger Bouillon, M.D. PD. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67.
 198. Sharp C, Millar AB, Medford ARL. Advances in understanding of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2015;89(5):420–34.
 199. Polverino E, Rosales-Mayor E, Dale GE, Dembowsky K, Torres A. The Role of Neutrophil Elastase Inhibitors in Lung Diseases. *Chest*. 2017;152(2):249–62.
 200. Iwata K, Doi A, Ohji G, Oka H, Oba Y, Takimoto K, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (Sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): A systematic review and meta-analysis. *Intern Med*. 2010;49(22):2423–32.
 201. Tagami T, Tosa R, Omura M, Fukushima H, Kaneko T, Endo T, et al. Effect of a selective neutrophil elastase inhibitor on mortality and ventilator-free days in patients with increased extravascular lung water: A post hoc analysis of the PiCCO Pulmonary Edema Study. *J Intensive Care*. 2014;2(1).
 202. Cao YZ, Tu YY, Chen X, Wang BL, Zhong YX, Liu MH. Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: Inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13. *Exp Toxicol Pathol*. 2012;64(6):543–7.
 203. Leng Y-X. Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *World J Crit Care Med*. 2014;3(1):34.
 204. Denham W, Yang J, Norman J, Wang H, Botchkina G, Tracey KJ. Inhibition of p38 mitogen activate kinase attenuates the severity of pancreatitis-induced adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2567–72.
 205. Ipaktchi K, Mattar A, Niederbichler AD, Kim J, Hoesel LM, Hemmila MR, et al. Attenuating burn wound inflammation improves pulmonary function and survival in a burn-pneumonia model. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2139–44.
 206. Christie JD, Vaslef S, Chang PK, May AK, Gunn SR, Yang S, et al. A Randomized Dose-Escalation Study of the Safety and Anti-Inflammatory Activity of the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor Dilmapirod in Severe Trauma Subjects at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1859–69.

207. Laffey JG, Matthay MA. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome: Biology and potential therapeutic value. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3):266–73.
208. Walter J, Ware LB, Matthay MA. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(12):1016–26.
209. Matthay MA, Pati S, Lee JW. Concise Review: Mesenchymal Stem (Stromal) Cells: Biology and Preclinical Evidence for Therapeutic Potential for Organ Dysfunction Following Trauma or Sepsis. *Stem Cells*. 2017;35(2):316–24.
210. Reilly JP, Christie JD, Meyer NJ. Fifty years of research in ARDS genomic contributions and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1113–21.
211. Christie JD, Wurfel MM, Feng R, O’Keefe GE, Bradfield J, Ware LB, et al. Genome wide association identifies PPFIA1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS One*. 2012;7(1):1–10.